

تشخیص سرطان دهانه‌ی رحم در تصاویر پاپ اسمیر با استفاده از ویژگی‌های بافتی و هندسی

حمید حسین‌آبادی^۱، علیرضا مهری دهنوی^۲، اردشیر طالبی^۳، محمدرضا مومن‌زاده^۴، علیرضا ورد^۵

مقاله پژوهشی

چکیده

مقدمه: یکی از سرطان‌های شایع در بین زنان، سرطان دهانه‌ی رحم است که پزشک می‌تواند از یک سیستم کامپیوتری تشخیصی به منظور تشخیص سریع‌تر و راحت‌تر بهره‌مند شود. هدف از انجام این مطالعه، طبقه‌بندی سلول‌های دهانه‌ی رحم در تصاویر تست پاپ اسمیر به دو گروه طبیعی و غیر طبیعی بود.

روش‌ها: در این مقاله، از پایگاه داده‌ی عمومی Herlev استفاده شد. این پایگاه داده، شامل ۹۱۷ سلول می‌باشد. تعداد ۳۵ ویژگی هندسی و ۲۶۳ ویژگی بافتی نظیر ویژگی‌های ماتریس‌های هم‌رخداد (Gray level co-occurrence matrix یا GLCM)، الگوی محلی دودویی (Local binary pattern یا LBP) و هیستوگرام گرادیان چرخشی از تصاویر سلول استخراج شد. سپس، تعداد ۵، ۱۰، ۱۵ و ۲۰ ویژگی برتر با استفاده از آزمون t انتخاب شد. ارزیابی مورد استفاده در این مقاله، به صورت ۱۰ قسمتی بود و نتایج طبقه‌بندی ماشین بردار پشتیبان، درخت تصمیم، K نزدیک‌ترین همسایگی و روش ترکیبی گزارش شد.

یافته‌ها: الگوریتم طراحی شده در طبقه‌بندی ماشین بردار پشتیبان به دقت ۹۷/۵ درصد در طبقه‌بندی دو کلاس در ۲۰ ویژگی دست پیدا کرد.

نتیجه‌گیری: ویژگی‌های هندسی از قدرت بسیار بالایی در تفکیک سلول‌های طبیعی و غیر طبیعی برخوردار هستند. به منظور افزایش دقت در تشخیص از ویژگی‌های بافتی هیستوگرام گرادیان چرخشی به عنوان مکمل ویژگی‌های هندسی استفاده کرد. در صورت بهینه کردن تعداد ویژگی‌ها و انتخاب درست مجموعه‌ی ویژگی، می‌توان میزان انحراف از معیار را ۳-۲ درصد کاهش داد و زمان پردازش را بهینه‌تر کرد.

واژگان کلیدی: طبقه‌بندی؛ سرطان دهانه‌ی رحم؛ پاپ اسمیر

ارجاع: حسین‌آبادی حمید، مهری دهنوی علیرضا، طالبی اردشیر، مومن‌زاده محمدرضا، ورد علیرضا. تشخیص سرطان دهانه‌ی رحم در تصاویر پاپ اسمیر با استفاده از ویژگی‌های بافتی و هندسی. مجله دانشکده پزشکی اصفهان ۱۳۹۹؛ ۳۸ (۵۸۳): ۴۹۳-۴۸۹.

مقدمه

دارد. روزانه در حدود صدها تصویر در درمانگاه واکاوی می‌شوند (۳). بنابراین، بررسی تک تک سلول‌ها در فرایند دستی بسیار دشوار و خسته کننده خواهد بود. حتی امکان دارد در برخی از موارد، به دلیل خستگی متخصص، ضریب خطا در تشخیص از حد قابل قبول تجاوز کند. علائم مشهودی در مراحل اولیه‌ی این سرطان وجود ندارد و از آن جایی که تشخیص زود هنگام این سرطان بسیار مهم است، می‌توان از یک ابزار کمک تشخیصی کامپیوتری (Computer aided design یا CAD) در کنار متخصص آسیب‌شناس بهره برد. این ابزار، بار کاری را کاهش می‌دهد و در نتیجه، احتمال بروز خطا کاهش خواهد یافت.

سرطان دهانه‌ی رحم از سرطان‌های شایع در بین زنان در سراسر جهان است. در سال ۲۰۱۲، این سرطان با ۲۶۶ هزار مرگ، ۷/۵ درصد از مرگ‌های ناشی از سرطان در بین زنان جهان را شامل شده است. از این تعداد، حدود ۸۸ درصد از موارد مرگ و میر این نوع از سرطان در کشورهای در حال توسعه رخ می‌دهد (۱). دهانه‌ی رحم، عضو قابل دسترسی است و به راحتی می‌توان توسط روش‌های غربالگری موارد مشکوک به سرطان را تشخیص و اقدامات درمانی لازم را انجام داد (۲). در هر لام پاپ اسمیر، به طور تقریبی چند هزار سلول وجود

- ۱- دانشجوی کارشناسی ارشد، گروه بیوالکترونیک، دانشکده‌ی فن‌آوری‌های نوین علوم پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران
- ۲- استاد، گروه بیوالکترونیک، دانشکده‌ی فن‌آوری‌های نوین علوم پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران
- ۳- استاد، گروه آسیب‌شناسی، دانشکده‌ی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران
- ۴- دانشجوی دکتری تخصصی، گروه بیوالکترونیک، دانشکده‌ی فن‌آوری‌های نوین علوم پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران
- ۵- استادیار، گروه بیوالکترونیک، دانشکده‌ی فن‌آوری‌های نوین علوم پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران

نویسنده‌ی مسؤول: علیرضا مهری دهنوی؛ استاد، گروه بیوالکترونیک، دانشکده‌ی فن‌آوری‌های نوین علوم پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران

Email: mehri@med.mui.ac.ir

می‌کردند، انتخاب شدند که در مرحله‌ی طبقه‌بندی، دقت مناسبی حاصل گردد. قبل از مرحله‌ی طبقه‌بندی سلول‌ها، مراحل استخراج ویژگی و انتخاب ویژگی انجام شد تا نتایج از مقدار بهینه برخوردار باشند.

انتخاب ویژگی را می‌توان به عنوان فرایند شناسایی ویژگی‌های مرتبط و حذف ویژگی‌های غیر مرتبط و تکراری تعریف کرد. این کار، مزایای گوناگونی دارد که از مزایای آن، می‌توان به بهبود کارایی الگوریتم‌های یادگیری ماشین، درک داده، کسب دانش درباره‌ی فرایند، سادگی و قابلیت استفاده از مدل‌های ساده‌تر و بهبود سرعت اشاره نمود.

در حالت کلی، می‌توان روش‌های انتخاب زیر مجموعه‌ی ویژگی‌ها را به ۳ دسته‌ی فیلتر، بسته‌بندی و روش‌های فرا ابتکاری یا همان تکاملی دسته‌بندی کرد. روش فیلتر توسط یک اندازه‌گیری، امتیاز معنی‌داری به ویژگی‌ها، بدون در نظر گرفتن الگوریتم طبقه‌بندی مورد استفاده، نسبت می‌دهد.

جدای از این گروه‌بندی‌ها، در بعضی از مراجع روشی ترکیبی نیز معرفی شده است که در روش ترکیبی از ترکیب دو روش فیلتر و بسته‌بندی استفاده شد تا روش انتخاب زیر مجموعه‌ی ویژگی‌ها تقویت شود.

به منظور مرحله‌ی انتخاب ویژگی، از آزمون t استفاده شد که یکی از روش‌های قدرتمند فیلتر در مرحله‌ی انتخاب ویژگی به شمار می‌رود (۵). روش‌های فیلتر از سرعت بالاتری نسبت به روش‌های مشابه برخوردار می‌باشند و با استفاده از طبقه‌بند مناسب، می‌توان بین سلول‌های طبیعی و غیر طبیعی تصمیم‌گیری کرد. اساس الگوریتم این روش، بر اساس میانگین‌های هر ویژگی تصویر در گروه‌های مختلف است. با توجه به این که یکی از شروط خیلی مهم در تشخیص سلول طبیعی و غیر طبیعی آستانه‌ها است، این روش توسط متخصصین آسیب‌شناسی مورد تأیید قرار گرفته است. از این رو، در مطالعه‌ی حاضر، از روش انتخاب ویژگی آزمون t استفاده گردید. به عنوان مثال، نسبت سیتوپلاسم به هسته، اگر از آستانه‌ی مشخص تجاوز کند، یکی از شروط تبدیل یک سلول طبیعی به غیر طبیعی محسوب می‌شود. ماشین‌های بردار پشتیبان، K نزدیک‌ترین همسایگی، روش ترکیبی و همچنین، درخت تصمیم‌گیری، طبقه‌بندهایی هستند که در این مطالعه از آن‌ها استفاده و نتایج حاصل از این طبقه‌بندها گزارش شد. میزان دقت با استفاده از معادله‌ی زیر به دست می‌آید:

$$\text{میزان دقت} = \frac{\text{نمونه‌های تشخیصی صحیح}}{\text{مجموع کل نمونه‌ها}}$$

یافته‌ها

در این مطالعه، پس از استخراج ویژگی‌های هندسی و بافتی، از معیار آزمون t برای انتخاب ویژگی استفاده گردید و دقت طبقه‌بندهای

در سال‌های اخیر، متخصصین برنامه‌نویسی تلاش‌های بسیاری را به منظور پیشرفت این ابزار کمک تشخیصی انجام داده‌اند.

هدف از انجام این مطالعه، ارایه‌ی یک سیستم یکپارچه‌ی مبتنی بر یادگیری ماشین است که قادر باشد به صورت نیمه خودکار، سلول‌های مشکوک به سرطان را در نمونه‌های سیتولوژی پاپ اسمیر تشخیص دهد. کارکرد اصلی این مطالعه در حوزه‌ی پاتولوژی با تمرکز بر سیتولوژی سلول است.

روش‌ها

به دلیل نیاز به ارزیابی روش پیشنهادی، از پایگاه داده‌ی Herlev استفاده شد (۴). این داده‌ها در بیمارستان Herlev واقع در کشور دانمارک زیر نظر متخصصین آسیب‌شناسی، بر اساس سیتولوژی سلول به دو گروه مختلف تقسیم‌بندی شده‌اند. این پایگاه داده، شامل ۹۱۷ تصویر از سلول‌های دهانه‌ی رحم، شامل ۲۴۲ سلول طبیعی و ۶۷۵ سلول غیر طبیعی می‌باشد.

در علم پردازش تصویر به منظور درک بهتر تصویر باید یک سری مشخصات عام یا خاص از دل تصویر بیرون کشیده شود که به این کار، استخراج ویژگی گفته می‌شود. در این مطالعه، از دو دسته از ویژگی‌های هندسی و ویژگی‌های بافتی جهت ایجاد تمایز بین گروه‌های طبیعی و غیر طبیعی استفاده گردید و سلول‌های مورد نظر به دو گروه طبیعی (سالم) و غیر طبیعی (ناسالم) تقسیم‌بندی شدند.

ویژگی‌های هندسی، به منظور واکاوی شکل هسته و سیتوپلاسم، از سلول‌های بخش‌بندی شده استخراج گردید. از سری ویژگی‌های هندسی، می‌توان به محیط، استحکام، کشیدگی، گریز از مرکز، رابطه‌ی بین مساحت و محیط و همچنین، نسبت توان به مساحت اشاره کرد.

بافت، یکی دیگر از ویژگی‌های تصویر است که می‌توان آن را به صورت تکرار منظم از یک الگوی واحد در فضای تصویر، تعریف نمود. ویژگی‌هایی نظیر برازندگی، وضوح (Contrast)، زبری، یکنواختی، تراکم، سفتی، نظم، خطی بودن، جهت‌دار بودن، فرکانس و مرحله از دسته ویژگی‌های بافتی هستند. بنابراین، به دلیل ابعاد گسترده‌ی مفهوم بافت، تنها یک روش برای ارایه و مشخص کردن بافت تصویر کافی نیست. به همین دلیل، از ویژگی‌های بافتی مختلف مانند ماتریس‌های هم‌رخداد (Gray level co-occurrence matrix یا GLCM)، الگوی محلی دودویی (Local binary pattern یا LBP) و هیستوگرام گرادیان چرخشی (Histogram of oriented gradients یا HOG) استفاده گردید.

به منظور طبقه‌بندی سلول‌ها، پس از دریافت تصویر میکروسکوپی سلول، لازم است ابتدا ویژگی‌های هندسی و بافتی استخراج گردد و از بین این ویژگی‌ها، ویژگی‌هایی که تمایز بهتری بین گروه‌ها ایجاد

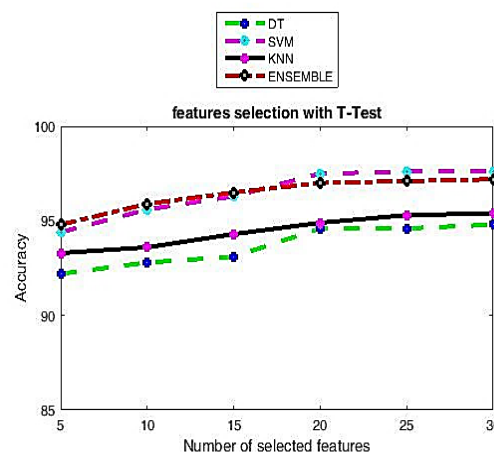
بحث

در بیشتر مطالعات مشابه، اغلب از ویژگی‌های هندسی استفاده شده است، اما در این مطالعه، سعی شده است از گستردگی بیشتری از ویژگی‌های هندسی، بافتی و رنگی استفاده شود. ویژگی‌های رنگی هم در این گونه از تصاویر مورد بررسی قرار گرفت که به دلیل تنوع رنگ‌آمیزی در نمونه‌های مورد بررسی، از قدرت تفکیک مناسبی نسبت به ویژگی‌های هندسی و بافتی برخوردار نبودند و در نهایت، امتیاز مطلوب در مرحله‌ی انتخاب ویژگی را کسب نکردند و موجب حذف ویژگی‌های رنگی شد. استفاده از انواع ویژگی‌های مختلف، باعث شد میزان انحراف از معیار خطا در حدود ۳-۲ درصد بهینه شود. ویژگی‌های بافتی هیستوگرام گرادیان چرخشی نسبت به ویژگی‌های الگوی محلی دودویی و ماتریس‌های هم‌رخداد از قدرت طبقه‌بندی بالاتری بین دو گروه طبیعی و غیر طبیعی برخوردار بودند. در مرحله‌ی انتخاب ویژگی، از ۲۰ ویژگی منتخب، ۱۲ ویژگی هندسی و ۸ ویژگی بافتی بود که از زیر گروه ویژگی‌های بافتی ۵ ویژگی هیستوگرام گرادیان چرخشی، ۲ ویژگی الگوی محلی دودویی و ۱ ویژگی هم از ویژگی‌های ماتریس‌های هم‌رخداد برگزیده شد، اما در صورت استفاده از تعداد ویژگی‌های بیشتر و تعداد گروه‌های بالاتر، زمان اجرای برنامه، افزایش پیدا خواهد کرد؛ به طوری که با دو برابر کردن تعداد ویژگی‌ها، زمان پردازش اطلاعات در حدود ۳/۵ برابر افزایش پیدا خواهد کرد و بیشتر شدن تعداد ویژگی از یک حد خاص، دیگر کمک شایانی به طبقه‌بندی نمی‌کند. در نتیجه، عامل تعیین‌کننده به منظور طبقه‌بندی، انتخاب ویژگی‌هایی است که بتوانند بهترین تفکیک را به وجود بیاورند. همان‌طور که در شکل ۱ مشخص است، نمودار پیش‌گفته بعد از ۲۰ ویژگی، تغییرات چندانی را در دقت طبقه‌بندیها، اضافه نمی‌کند، اما زمان اجرای برنامه را طولانی‌تر و کار طبقه‌بندی را برای طبقه‌بند دشوارتر می‌کند.

Su و همکاران از ادغام سری Cascad رگرسیون منطقی و روش درختی استفاده کردند که هر یک به طور جداگانه، دارای دقت ۹۳/۲ درصد و ۹۲/۷ درصد بودند. با ترکیب سری این دو طبقه‌بند به دقت ۹۵/۶ درصد در دو گروه رسیدند (۶).

مختلف نظیر k نزدیک‌ترین همسایگی، ماشین بردار پشتیبان، درخت تصمیم و روش ترکیبی با ذکر مقدار انحراف معیار و همچنین، میزان دقت چهار طبقه‌بند پیش‌گفته در ۵، ۱۰، ۱۵ و ۲۰ ویژگی در جدول ۱ آمده است. به منظور ارزیابی از روش ۱۰ قسمتی (10 Fold cross validation) استفاده شد و دقت به دست آمده حاصل میانگین‌گیری از ۲۰ تکرار برنامه می‌باشد.

طبقه‌بند ماشین بردار پشتیبان با استفاده از ویژگی‌هایی که توسط آزمون t انتخاب شده‌اند، بهترین میزان دقت را در ۲۰ ویژگی از خود نشان داد که این دقت برابر $0/5 \pm 97/5$ بود که با توجه به تعداد ویژگی مورد استفاده در این مطالعه، قابل مقایسه با روش‌های یادگیری عمیق است. با توجه به میزان دقت در تعداد ۵ و ۱۰ ویژگی نیز می‌توان دریافت که ویژگی‌های پیش‌گفته، از قدرت تمایز بالایی در طبقه‌بندی سلول‌های طبیعی و غیر طبیعی برخوردار هستند. در نتیجه، ویژگی‌های بافتی می‌توانند به عنوان مکمل بسیار خوبی، برای ویژگی‌های هندسی به شمار آیند. در شکل ۱ نیز روند اضافه کردن ویژگی‌ها و عملکرد طبقه‌بندها نشان داده شده است.



شکل ۱. میزان دقت طبقه‌بندها با استفاده از تعداد ویژگی‌های مختلف

انتخاب شده به روش آزمون t

DT: Decision tree; SVM: Support vector machine; KNN: K-Nearest neighbors

جدول ۱. میزان دقت و انحراف معیار در روش‌های مختلف طبقه‌بندی و انتخاب ویژگی

تعداد ویژگی	۵	۱۰	۱۵	۲۰
روش طبقه‌بندی و انتخاب ویژگی				
درخت تصمیم، آزمون t	۹۲/۲ ± ۰/۶	۹۲/۸ ± ۰/۵	۹۳/۱ ± ۰/۴	۹۴/۶ ± ۰/۶
ماشین بردار پشتیبان، آزمون t	۹۴/۴ ± ۰/۵	۹۵/۶ ± ۰/۴	۹۶/۱ ± ۰/۴	۹۷/۵ ± ۰/۵
K نزدیک‌ترین همسایگی، آزمون t	۹۳/۳ ± ۰/۷	۹۳/۶ ± ۰/۶	۹۴/۳ ± ۰/۷	۹۴/۹ ± ۰/۴
ترکیبی، آزمون t	۹۴/۸ ± ۰/۴	۹۵/۹ ± ۰/۵	۹۶/۵ ± ۰/۶	۹۷/۰ ± ۰/۵

دقت ۹۶/۸ درصد دست پیدا کردند (۹).

نتیجه‌گیری

همان‌طور که در مطالعات پیشین نیز گزارش شده است، با استفاده از ترکیب ویژگی‌های بافتی به عنوان مکمل ویژگی‌های هندسی، می‌توان علاوه بر افزایش دقت، انحراف از معیار را هم بهبود بخشید.

تشکر و قدردانی

نویسندگان این مقاله بر خود لازم می‌دانند از معاونت پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی اصفهان به جهت حمایت از این طرح تحقیقاتی تشکر و قدردانی نمایند. این مقاله حاصل طرح تحقیقاتی به شماره‌ی ۳۹۶۹۶۲ می‌باشد.

Barua و همکاران، به منظور طبقه‌بندی خودکار سلول‌های پیش سرطانی دهانه‌ی رحم از طبقه‌بند ترکیبی استفاده نمودند که در نهایت، به دقت ۹۶/۵ درصد (۷) دست یافتند.

Kashyap و همکاران، ابتدا با انجام پیش پردازش‌های لازم مانند نویززدایی و استفاده از فیلترهای گوسین و وینر و بخش‌بندی و استخراج ویژگی‌های ماتریس‌های هم‌رخداد از زیر گروه‌های ویژگی‌های بافتی و همچنین، ویژگی‌های هندسی توانستند با ترکیب الگوریتم‌های ماشین بردار پشتیبان چند کلاسه (۸) و کاهش ابعاد با روش تحلیل مؤلفه‌های اصلی، دقت ۹۵ درصد را کسب کنند.

Marinakos و همکاران، برای تشخیص انواع سلول‌های سرطان دهانه‌ی رحم، از الگوریتم ژنتیک (GA algorithm) به منظور انتخاب ویژگی و نزدیک‌ترین همسایگی در قسمت طبقه‌بندی استفاده و به

References

- Mishra GA, Pimple SA, Shastri SS. An overview of prevention and early detection of cervical cancers. *Indian J Med Paediatr Oncol* 2011; 32(3): 125-32.
- World Health Organization. WHO guidelines for screening and treatment of precancerous lesions for cervical cancer prevention. Geneva, Switzerland: WHO; 2013.
- Harandi M. Real-time image enhancement and isolation of epithelial duct cells in Pap smear test [MSc Thesis]. Isfahan, Iran: Isfahan University of Medical Sciences; 2009. [In Persian].
- MDE-Lab. Pap-Smear (Dtu/Herlev) Databases and Related Studies [Online]. [cited 2020 Jul]; Available from: URL: <http://mde-lab.aegean.gr/downloads>
- Saeys Y, Inza I, Larranaga P. A review of feature selection techniques in bioinformatics. *Bioinformatics* 2007; 23(19): 2507-17.
- Su J, Xu X, He Y, Song J. Automatic Detection of Cervical Cancer Cells by a Two-Level Cascade Classification System. *Anal Cell Pathol (Amst)* 2016; 2016: 9535027.
- Barua L, Sharif M, Akter T. Analyzing cervical cancer by using an ensemble learning approach based on meta classifier. *Int J Comput Appl* 2019; 182(46): 29-33.
- Kashyap D, Somani A, Shekhar J, Bhan A, Dutta MK, Burget R, et al. Cervical cancer detection and classification using Independent Level sets and multi SVMs. *Proceedings of the 39th International Conference on Telecommunications and Signal Processing (TSP)*; 2016 Jun 27-29; Vienna, Austria. p. 523-8.
- Marinakos Y, Dounias G, Jantzen J. Pap smear diagnosis using a hybrid intelligent scheme focusing on genetic algorithm based feature selection and nearest neighbor classification. *Comput Biol Med* 2009; 39(1): 69-78.

Diagnosis of Cervical Cancer Using Texture and Morphological Features in Pap Smear Images

Hamid Hosseinabadi¹, Alireza Mehri-Dehnavi², Ardeshir Talebi³,
Mohammadreza Momenzadeh⁴, Alireza Vard⁵

Original Article

Abstract

Background: Cervical cancer is one of the most common cancers among women worldwide, which can be diagnosed more quickly via using digital systems. The purpose of this study was to classify the cells in Pap smear test images into two types of normal and abnormal by using image processing to diagnose cervical cancers.

Methods: We used Herlev public database, which contained 917 cells. 35 geometric and 263 histologic features such as Gray Level Co-Occurrence Matrix (GLCM), Local Binary Pattern (LBP), and rotational gradient histogram were extracted from cell images. T test filter method was applied on the data set after extraction of geometrical and textural features. We used different classification methods such as support vector machine (SVM), decision tree (DT), k nearest neighbor (KNN) and ensemble classifiers.

Findings: The best results were for SVM classifier as 97.5% accuracy in two-class classification with 20 features.

Conclusion: Feature selection and feature extraction methods are very important for classify normal and abnormal cervical cell images. By optimizing and choosing the right methods, we can optimizing accuracy, and speed and error (2-3 percent).

Keywords: Classification; Cervical cancer; Pap smear

Citation: Hosseinabadi H, Mehri-Dehnavi A, Talebi A, Momenzadeh M, Vard A. **Diagnosis of Cervical Cancer Using Texture and Morphological Features in Pap Smear Images.** J Isfahan Med Sch 2020; 38(583): 489-93.

1- MSc Student, Department of Bioelectric, School of Modern Technologies of Medical Sciences, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran

2- Professor, Department of Bioelectric, School of Modern Technologies of Medical Sciences, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran

3- Professor, Department of Pathology, School of Medicine, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran

4- PhD Student, Department of Bioelectric, School of Modern Technologies of Medical Sciences, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran

5- Assistant Professor, Department of Bioelectric, School of Modern Technologies of Medical Sciences, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran

Corresponding Author: Alireza Mehri-Dehnavi, Professor, Department of Bioelectric, School of Modern Technologies of Medical Sciences, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran; Email: mehri@med.mui.ac.ir