

## تفکیک بازه‌های زمانی بیداری از خواب مبتنی بر پردازش طیف مرتبه‌ی دوم سیگنال الکتروانسفالوگرام

احسان محمدی<sup>۱</sup>، سعید کرمانی<sup>۲</sup>، بابک امرا<sup>۳</sup>

## مقاله پژوهشی

## چکیده

**مقدمه:** تفکیک دقیق بازه‌های زمانی بیداری از خواب، باعث افزایش دقت طبقه‌بندی مراحل خواب و تعیین شاخص بازه خواب می‌گردد که از نظر تشخیصی از اهمیت بالایی برخوردار است. در این مقاله، سه ویژگی جدید از طیف مرتبه‌ی دوم سیگنال استخراج و از ترکیب آن‌ها با ویژگی خود همبستگی فاز جهت تفکیک خواب از بیداری استفاده گردید.

**روش‌ها:** از مقادیر طیف مرتبه‌ی دوم الکتروانسفالوگرام تصویر خاکستری ساخته شد و با آستانه‌گذاری Otsu به تصویر دو سطحی تبدیل گشت. سپس، از آن سه ویژگی تعداد بیت یک، نسبت تعداد بیت‌های یک بالای قطر فرعی به پایین آن و آنتروپی استخراج و با ترکیب این ویژگی‌ها با میانگین مقادیر خود همبستگی فاز، روش کارآمد و جدیدی برای تمایز خواب از بیداری پیشنهاد گردید.

**یافته‌ها:** میزان صحت، ویژگی و حساسیت برای نتایج محاسبه شد. با استفاده از ویژگی خود همبستگی فاز، بازه‌ی بیداری از خواب با دقت ۷۷/۵۳ درصد و ویژگی نسبت تعداد بیت یک در دو طرف قطر فرعی تصویر طیف مرتبه‌ی دوم با ۸۸/۱۲ درصد قابل تفکیک است. در نهایت، ترکیب این سه ویژگی با ویژگی خود همبستگی فاز، صحت تفکیک خواب از بیداری را به ۹۲/۴۲ و میزان حساسیت و ویژگی را به ۹۱/۸۲ و ۹۳/۱۰ رساند.

**نتیجه‌گیری:** ویژگی‌های پیشنهاد شده، کارایی لازم را برای استفاده در تعیین عمق خواب دارا بودند. روش ارائه شده جهت تمایز خواب از بیداری با ترکیب ویژگی‌های استخراج شده از تصویر طیف مرتبه‌ی دوم با خود همبستگی فاز، از روش‌های مشابه خود به جهت دقت بالاتر و پیچیدگی محاسباتی کمتر، کارا تر است.

**واژگان کلیدی:** مراحل خواب، الکتروانسفالوگرافی، تحلیل موجک، طبقه‌بندی

**ارجاع:** محمدی احسان، کرمانی سعید، امرا بابک. تفکیک بازه‌های زمانی بیداری از خواب مبتنی بر پردازش طیف مرتبه‌ی دوم سیگنال

الکتروانسفالوگرام. مجله دانشکده پزشکی اصفهان ۱۳۹۶؛ ۳۵ (۴۴۸): ۱۲۷۱-۱۲۷۱

## مقدمه

تعیین عمق خواب به صورت دستی زمان‌بر است و احتمال انواع اشتباهات در آن زیاد است. برای تعیین اتوماتیک عمق خواب، ویژگی‌های گوناگونی نظیر پارامترهای مدل Autoregressive (AR)، ویژگی‌های طیفی، دو طیفی، زمان فرکانس، آنتروپی، تئوری آشوب و پیچیدگی از الکتروانسفالوگرام استخراج شده است (۴). برخی از روش‌ها نظیر پارامترهای مدل AR عملکرد ضعیفی دارند (۵) و محاسبه‌ی برخی نظیر نمایش‌های زمان فرکانس سخت و زمان‌گیر است. Sundaramoorthy و همکاران نشان داده‌اند که در صورت به کارگیری طیف‌های مرتبه‌ی بالا، می‌توان دقت تعیین عمق خواب را افزایش داد (۶). برای محاسبه‌ی طیف مرتبه‌ی دوم، راه‌های مختلفی وجود دارد که بسیاری از آن‌ها به علت وجود محاسبات پیچیده‌ی

انجام فرایند خواب کامل، نقش مهمی در سلامت انسان دارد (۱). بر اساس استاندارد Rechtschaffen and Kales (R & K) خواب به دو مرحله‌ی خواب با حرکات سریع چشم (خواب متناقض) و خواب بدون حرکات سریع چشم (خواب آرام) تقسیم می‌شود (۲). برای محاسبه‌ی میزان بیدار شدن‌های پیاپی هنگام خواب، برخی معیارهای رایج خواب‌نگاری نظیر زمان نهدگی خواب، سحرخیزی و همچنین برای به دست آوردن شاخص بازه خواب (طول زمان خواب تقسیم بر زمانی که شخص در تخت خواب خود قرار دارد)، لازم است تا بتوان بازه‌های زمانی حالت بیداری را از بازه‌های زمانی حالت خواب هنگامی که شخص در بستر است، تفکیک کرد (۳).

۱- دانشجوی کارشناسی ارشد، گروه بیوالکترونیک و مهندسی پزشکی و کمیته‌ی تحقیقات دانشجویی، دانشکده‌ی فن‌آوری‌های نوین علوم پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران

۲- دانشیار، گروه بیوالکترونیک و مهندسی پزشکی، دانشکده‌ی فن‌آوری‌های نوین علوم پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران

۳- فوق تخصص بیماری‌های تنفسی و خواب، مرکز تحقیقات تنفسی بامداد و استاد، گروه داخلی، دانشکده‌ی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران

Email: kermani@med.mui.ac.ir

نویسنده‌ی مسؤو: سعید کرمانی

موجک معرفی شد.

طیف مرتبه‌ی دوم بر اساس تبدیل موجک مطابق با رابطه‌ی ۱ تعریف می‌شود (۱۳):

$$B_W(s_1, s_2, t) = W_x(s_1, t) W_x(s_2, t) W_x\left(\frac{1}{s_1 + s_2}, t\right) \quad (1)$$

که  $W_x(s, t)$  تبدیل موجک سیگنال  $x$ ،  $s_1$  و  $s_2$  میزان Scale،  $t$  زمان و  $B_W$  طیف مرتبه‌ی دوم مبتنی بر موجک را نشان می‌دهد. در این پژوهش، از ویولت گوسی مختلط استفاده گردید. میزان فاز دو طیفی لحظه‌ای، از فرمول زیر به دست می‌آید:

$$\varphi(s_1, s_2, t) = \alpha B_W(s_1, s_2, t) \quad (2)$$

میزان PAC از دو کانال  $x$  و  $y$  به این شکل به دست می‌آید (۸):

$$\text{BiPhcor}_{xy}(t) = \frac{\sum_{f_2} \sum_{f_1} \varphi_x(t, f_1, f_2) \varphi_y(t, f_1, f_2)}{\sqrt{\sum_{f_2} \sum_{f_1} \varphi_x(t, f_1, f_2) \varphi_x(t, f_1, f_2)} \cdot \sqrt{\sum_{f_2} \sum_{f_1} \varphi_y(t, f_1, f_2) \varphi_y(t, f_1, f_2)}} \quad (3)$$

می‌توان در فرمول (۳) به جای مقادیر  $f_1$  و  $f_2$  که فرکانس را نشان می‌دهند، از  $s_1$  و  $s_2$  که نشان دهنده‌ی مقیاس هستند، استفاده کرد. بدین ترتیب، دو تکه‌ی ۳۰ ثانیه‌ای وارد این الگوریتم می‌شود و یک سیگنال هم‌طول با آن دو، به نام PAC به دست می‌آید که از میانگین مقادیر آن، به عنوان یک ویژگی برای تفکیک خواب و بیداری استفاده گردید. برای استخراج ویژگی PAC از دو کانال Fpz-Cz و Pz-Oz استفاده شد.

از جمله بهترین طبقه‌بندی‌کننده‌ها در تعیین عمق خواب، می‌توان به طبقه‌بندی‌کننده‌ی Random forest (RF) اشاره کرد (۴). این طبقه‌بند، در زمان آموزش تعداد زیادی درخت تصمیم‌گیری ایجاد می‌کند (۱۴). در این پژوهش، تعداد درخت‌ها ۱۰۰ در نظر گرفته شد.

### یافته‌ها

در این پژوهش، برای کار طبقه‌بندی، از هر تکه الکتروانسفالوگرام، ۴ ویژگی پیش‌گفته استخراج گردید. برای ارزیابی از روش اعتبارسنجی چند لایه‌ای  $K$  (K fold) با  $K = 20$  استفاده شد. نسبت بین تعداد تکه‌های الکتروانسفالوگرام که درست برچسب‌گذاری شوند، به کل تکه‌های اعمال شده به طبقه‌بند، صحت را تعیین خواهد کرد. بازه‌ی زمانی بیداری را حالت مثبت و بازه‌ی خواب را منفی در نظر می‌گیریم. مطابق مرسوم بر همین اساس، حساسیت و ویژگی محاسبه شد. در شکل ۱، تغییرات میانگین ویژگی PAC برای دو حالت بیدار و خواب مشاهده می‌شود.

ماتریسی مثل ضرب ماتریس‌ها و یا وارون کردن ماتریس‌ها برای پیاده‌سازی با دشواری‌هایی روبه‌رو هستند (۵). محاسبه‌ی طیف مرتبه‌ی دوم به جز خواب در زمینه‌های مختلف دیگری نظیر محاسبه‌ی عمق بیهوشی، رادار، سونار و غیره کاربرد بسیاری دارد (۷). در این پژوهش، ویژگی‌های جدیدی از طیف مرتبه‌ی دوم استخراج خواهد شد که در عین ساده بودن محاسبه، بتوان از آن در تعیین عمق خواب استفاده کرد. به علاوه، از ویژگی دیگری به نام خود همبستگی فاز (Phase autocorrelation یا PAC) که روش جدیدی در بررسی فاز طیف مرتبه‌ی دوم سیگنال غیر ایستا می‌باشد (۸)، برای نخستین بار در تعیین وضعیت خواب استفاده گردید.

### روش‌ها

**مجموعه‌ی داده‌ها:** مجموعه‌ی دادگان استفاده شده در این پژوهش، از ۸ نفر قفقازی با سن ۲۱-۳۵ سال که هیچ دارویی مصرف نکرده بودند، ثبت شد و شامل دو کانال الکتروانسفالوگرام با فرکانس نمونه‌برداری ۱۰۰ هرتز (کانال FPz-Cz و کانال Pz-Oz) و برچسب‌گذاری طبق استاندارد R & K برای هر تکه (Epoch) ۳۰ ثانیه‌ای از داده بود (۹). پس از حذف بخش‌های دارای برچسب درست‌نمایی حرکت چشم، ۱۵۱۷۴ تکه شامل ۸۰۴۱ تکه برای حالت بیداری و ۷۱۳۳ تکه برای خواب باقی ماند. تعداد تکه‌های مربوط به خواب بدون حرکات سریع چشم و تکه‌های مربوط به خواب متناقض به ترتیب برابر ۵۵۲۴ و ۱۶۰۹ بود.

**استخراج ویژگی:** بر اساس داده‌های جمع‌آوری شده، سیگنال الکتروانسفالوگرام به تکه‌های ۳۰۰۰ نمونه بخش‌بندی شد و طیف مرتبه‌ی دوم از روی تبدیل فوریه‌ی نمونه‌ها به دست آمد (۱۰). از روی دامنه‌ی طیف مرتبه‌ی دوم و نگاشت هشت بیتی آن‌ها، تصویر خاکستری ایجاد گردید. با توجه به بیشینه‌ی فرکانسی ۲۰ هرتز، ابعاد این ماتریس به ۶۰۰ در ۶۰۰ کاهش یافت. سپس، با استفاده از آستانه‌گذاری Otsu، تصویر خاکستری به تصویر دو سطحی (صفر و یک) تبدیل شد (۱۱) و از روی آن، سه ویژگی شامل تعداد پیکسل‌های با مقدار یک، نسبت تعداد پیکسل‌های با مقدار یک در بالای قطر فرعی به پایین آن و آنتروپی تصویر استخراج گردید. در این مطالعه، از آنتروپی تصویر طیف مرتبه‌ی دوم مطابق با مطالعه‌ی قبلی این محققان (۱۲) استفاده شد. جهت استخراج ویژگی از کانال Pz-Oz استفاده گردید.

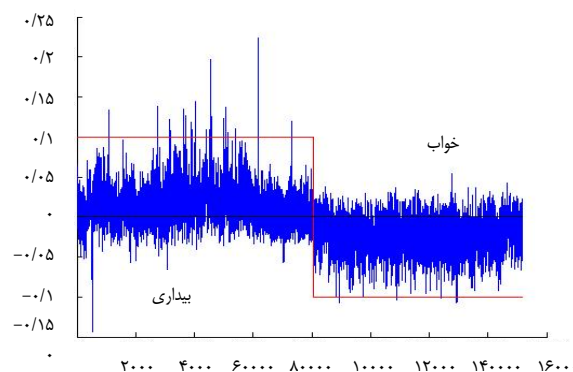
### خود همبستگی فاز (Phase Autocorrelation) مبتنی بر

**موجک:** در این پژوهش، برای اولین بار برای تفکیک خواب و بیداری از ویژگی PAC (۸) استفاده گردید. برای تحلیل طیف مرتبه‌ی دوم، سیگنال‌های غیر ایستا و دو طیفی بر اساس تبدیل

مرتب‌بندی دوم سیگنال و قابل استفاده در بحث طبقه‌بندی عمق خواب، با روش جدیدی از طیف مرتبه‌ی دوم سیگنال استخراج ویژگی انجام شد. در روش پیشنهادی، سه ویژگی جدید از تصویر طیف مرتبه‌ی دوم استخراج و با ترکیب آن‌ها با میانگین مقادیر PAC، روش جدیدی برای تفکیک بیداری از خواب به وجود آمد. نسبت تعداد بیت با مقدار یک در دو طرف قطر فرعی در تصویر طیف مرتبه‌ی دوم، بهترین ویژگی برای تفکیک خواب از بیداری بر روی این مجموعه‌ی داده بود.

نتایج نشان می‌دهد که PAC و آنتروپی تصویر طیف مرتبه‌ی دوم نیز به خوبی قادر هستند حالت بیداری را از خواب تفکیک کنند. بدین ترتیب، با ترکیب این ویژگی‌ها با هم، روش جدیدی برای تفکیک حالت بیداری از خواب به وجود آمد که از روش‌های مشابه خود به جهت صحت و کارایی بیشتر، برتر است. بر این اساس، می‌توان با تقریب مناسبی گفت که میانگین ویژگی PAC در حالت بیداری مقداری مثبت و در حالت خواب مقداری منفی دارد. به نظر می‌رسد PAC توانایی زیادی در آشکارسازی مراحل خواب داشته باشد. نکته‌ی دیگر، تعداد کم ویژگی لازم جهت تفکیک خواب از بیداری است که با کاهش پیچیدگی طبقه‌بندی، احتمال مطابقت بیش از حد طبقه‌بندی کننده با داده‌های آموزشی را کاهش می‌دهد.

مقایسه با پژوهش‌های پیشین نشان می‌دهد که روش پیشنهادی قادر است نسبت به روش‌های موجود در کارهای قبلی محققین، منجر به صحت بیشتری در تفکیک خواب از بیداری شود. دو مورد از مطالعات قبلی با کار بر روی طیف توان (۱۷، ۱۵) و دیگری با استفاده از نمایش زمان فرکانس (۱۷) به تعیین عمق خواب پرداخته‌اند. نتایج، مؤید عملکرد بهتر ویژگی‌های پیشنهادی است. در نهایت، با استخراج سه ویژگی ناشی از تصویر طیف مرتبه‌ی دوم و استخراج میانگین مقادیر ویژگی PAC، روش جدیدی برای تفکیک حالت بیداری از خواب به وجود آمد که طبق جدول ۲، از لحاظ کارایی از روش‌های مشابه خود برتر است و بدین ترتیب، کارایی ویژگی‌های معرفی شده در تحلیل طیف مرتبه‌ی دوم تأیید می‌شود.



شکل ۱. تغییرات میانگین ویژگی (PAC) Phase autocorrelation

برای دو حالت بیدار و خواب

نتایج به دست آمده برای طبقه‌بندی خواب و بیداری بر روی دادگان پیش گفته، با استفاده از ۴ ویژگی پیشنهاد شده و به تفکیک هر کدام از آن‌ها به منظور تعیین بازه‌های بیدار از خواب، در جدول ۱ آمده است.

جدول ۱. ارزیابی عملکرد چهار ویژگی پیشنهادی جهت تفکیک بازه‌های بیداری از خواب

شماره‌ی ویژگی‌های استفاده شده برای طبقه‌بندی	۴-۱	۱	۲	۳	۴
ویژگی	۹۳/۱۰	۷۷/۱۸	۸۸/۸۱	۸۹/۴۹	۷۴/۴۱
حساسیت	۹۱/۸۲	۶۶/۵۷	۸۷/۵۱	۸۶/۲۰	۸۰/۳۰
صحت	۹۲/۴۲	۷۱/۵۶	۸۸/۱۲	۸۷/۷۴	۷۷/۵۳

در جدول ۲، نتایج به دست آمده، با برخی از کارهای قبلی که نتایج خوبی داشته‌اند و همگی بر روی همین مجموعه‌ی دادگان مورد ارزیابی قرار گرفته‌اند، مقایسه شده است.

## بحث

در این پژوهش، با معرفی چند ویژگی جدید استخراج شده از طیف

جدول ۲. مقایسه‌ی روش‌های این مطالعه با برخی از مطالعات قبلی بر روی مجموعه‌ی دادگان این پژوهش

نام نویسنده (گان)	روش	دقت در تشخیص بیداری از بقیه‌ی مراحل خواب
Hsu و همکاران (۱۵)	ویژگی‌های مبتنی بر طیف توان و انرژی و استفاده از شبکه‌ی عصبی	۷۰/۸۰
Doroshenkov و همکاران (۱۶)	تحلیل طیف توان و استفاده از k-means	۵۱/۰۴
Pachori و Bajaj (۱۷)	استخراج ۱۵ ویژگی از نمایش زمان فرکانس ویگنر ویل و طبقه‌بندی کننده‌ی SVM	۸۸/۰۰
پژوهش حاضر	ترکیب سه ویژگی استخراج شده از تصویر طیف مرتبه‌ی دوم با PAC و استفاده از RF	۹۲/۴۲

SVM: Support vector machine; PAC: Phase autocorrelation; RF: Random forest

## تشکر و قدردانی

این مقاله برگرفته از طرح تحقیقاتی به شماره‌ی ۳۹۵۹۶۸ مصوب معاونت پژوهشی و فناوری دانشگاه علوم پزشکی اصفهان می‌باشد. نویسندگان از این معاونت جهت تأمین بودجه‌ی طرح تشکر و قدردانی می‌کنند.

در کارهای بعدی، می‌توان به جای میانگین‌گیری از PAC به شیوه‌های دیگر استخراج ویژگی انجام داد. همچنین، می‌توان سایر مراحل خواب آرام و متناقض را از هم تفکیک نمود. به علاوه، در تمام مواردی که از طیف مرتبه‌ی دوم سیگنال استفاده می‌شود و به ویژه در مورد بیهوشی، می‌توان الگوریتم پیشنهادی این مقاله را استفاده کرد.

## References

1. Touchette E, Petit D, Seguin JR, Boivin M, Tremblay RE, Montplaisir JY. Associations between sleep duration patterns and behavioral/cognitive functioning at school entry. *Sleep* 2007; 30(9): 1213-9.
2. Rechtschaffen A, Kales A. A manual of standardized terminology, techniques and scoring system for sleep stages of human subjects. Bethesda, MD: National Institute of Neurological Diseases and Blindness, Neurological Information Network; 1968.
3. Sadock BJ, Sadock VA. Kaplan and Sadock's synopsis of psychiatry: Behavioral sciences/clinical psychiatry. Philadelphia, PA: Lippincott Williams and Wilkins; 2011.
4. Sen B, Peker M, Cavusoglu A, Celebi FV. A comparative study on classification of sleep stage based on EEG signals using feature selection and classification algorithms. *J Med Syst* 2014; 38(3): 18.
5. Venkatakrisnan P, Sangeetha S, Sukanesh R. Bispectral analysis of human electroencephalogram (EEG) signals during various sleep stages. *Proceedings of the New Trends in Audio and Video/Signal Processing Algorithms, Architectures, Arrangements, and Applications*; 2008 Sep 25-27; Poznan, Poland.
6. Sundaramoorthy G, Raghuvver MR, Dianat SA. Bispectral reconstruction of signals in noise: amplitude reconstruction issues. *IEEE Trans Acoust* 1990; 38(7): 1297-306.
7. Nikias CL, Raghuvver MR. Bispectrum estimation: A digital signal processing framework. *Proc IEEE* 1987; 75(7): 869-91.
8. Shabaniyan-Boroujeni T. Electroencephalogram analysis for diagnosis of mild cognitive [MSc Thesis]. Isfahan, Iran: School of Advanced Technologies in Medicine, Isfahan University of Medical Sciences; 2016. [In Persian].
9. Goldberger AL, Amaral LAN, Glass L, Hausdorff JM, Ivanov PC, Mark RG, et al. PhysioBank, PhysioToolkit, and PhysioNet. *Circulation* 2000; 101(23): e215.
10. Chua KC, Chandran V, Acharya UR, Lim CM. Application of higher order statistics/spectra in biomedical signals--a review. *Med Eng Phys* 2010; 32(7): 679-89.
11. Otsu N. A threshold selection method from gray-level histograms. *IEEE Trans Syst Man Cybern Syst* 1979; 9(1): 62-6.
12. Shabaniyan-Boroujeni T, Kermani S, Barekatin M, Kashefpoor M. Proposing an approach for diagnosis of mild cognitive impairment based on approximate entropy. *J Isfahan Med Sch* 2017; 34(407): 1356-61. [In Persian].
13. van Milligen BP, Sanchez E, Estrada T, Hidalgo C, Branas B, Carreras B, et al. Wavelet bicoherence: A new turbulence analysis tool. *Physics of Plasmas* 1995; 2(8): 3017-32.
14. Ho TK. Random decision forests. *Proceedings of the 3<sup>rd</sup> International Conference on Document Analysis and Recognition*; 1995 Aug 14-16; Montreal, Canada.
15. Hsu YL, Yang YT, Wang JS, Hsu CY. Automatic sleep stage recurrent neural classifier using energy features of EEG signals. *Neurocomputing* 2013; 104: 105-14.
16. Bajaj V, Pachori RB. Automatic classification of sleep stages based on the time-frequency image of EEG signals. *Comput Methods Programs Biomed* 2013; 112(3): 320-8.
17. Doroshenkov LG, Konyshev VA, Selishchev SV. Classification of human sleep stages based on EEG processing using hidden Markov models. *Biomed Eng* 2007; 41(1): 25-8.

## Automatic Separation of Awakening from Sleep Epochs based on Bispectrum Analysis of Electroencephalogram Signals

Ehsan Mohammadi<sup>1</sup>, Saeed Kermani<sup>2</sup>, Babak Amra<sup>3</sup>

### Original Article

#### Abstract

**Background:** Accurate separation of awakening from sleep increases the accuracy of detecting sleep stages and determining sleep efficiency index that is important for medical diagnosis. In this study, 3 new bispectrum-based features were extracted, and combination of them with Bi-Phase correlation was used to detect awakening from sleep.

**Methods:** A gray scale image was made of electroencephalogram bispectrum amounts and converted to binary image with Otsu's thresholding. Then, 3 features were extracted from it: total numbers of one bits, ratio of one bit in the above of the secondary diagonal to the down of it, and entropy. By combining these features with the average Bi-Phase correlation, an efficient and new way to distinguish the awakening of sleep was proposed.

**Findings:** The accuracy, specificity, and sensitivity were calculated. Awakening intervals could be distinguished from sleep using Bi-Phase correlation feature by the accuracy of 77.53%, and using ratio of one bit in the above of the secondary diagonal to the down of it, by the accuracy of 88.12%. Finally, combining 3 mentioned features with Bi-Phase correlation gave the ability to separate awakening from sleeping with the accuracy of 92.42%, sensitivity of 91.82%, and specificity of 93.10%.

**Conclusion:** New features have this capability to use in sleep staging. The proposed method in awakening and sleep discrimination, by combining bispectrum image-based features with Bi-Phase correlation, is better than other existing approaches because of high accuracy and low calculation complexity.

**Keywords:** Sleep stages, Electroencephalography, Wavelet analysis, Classification

**Citation:** Mohammadi E, Kermani S, Amra B. **Automatic Separation of Awakening from Sleep Epochs based on Bispectrum Analysis of Electroencephalogram Signals.** J Isfahan Med Sch 2017; 35(448): 1271-5.

1- MSc Student, Department of Bioelectrics and Biomedical Engineering AND Student Research Committee, School of Advanced Technologies in Medicine, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran

2- Associate Professor, Department of Bioelectrics and Biomedical Engineering, School of Advanced Technologies in Medicine, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran

3- Pulmonologist and Somnologist, Bamdad Respiratory Research Center AND Professor, Department of Internal Medicine, School of Medicine, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran

**Corresponding Author:** Saeed Kermani, Email: kermani@med.mui.ac.ir