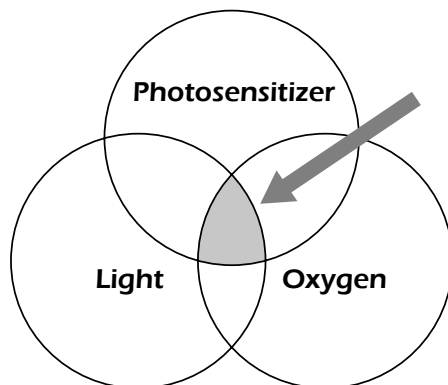


Photodynamic Therapy



فتودینامیک تراپی

هاله ثمینی

کارشناس ارشد فیزیک، واحد علوم دارویی دانشگاه آزاد اسلامی

■ مقدمه

فتودینامیک تراپی (Photodynamic therapy) یا PDT یک نوع درمان طبی است که در آن از یک داروی Photosensitizing یا Photosensitizer و یک منبع نور برای فعال کردن این دارو استفاده می‌شود. این نوع درمان سه مرحله دارد:

- ۱ - مرحله استفاده از Photosensitizer که به صورت موضعی یا تزریق وریدی از آن استفاده می‌شود و در عضو هدف تجمع می‌یابد.
- ۲ - یک دوره نهفتگی (Incubation Period) که بسته به نوع داروی Photosensitizer چند دقیقه تا چند روز طول می‌کشد.
- ۳ - عضو هدف (Target) که بعداً تحت تابش

نوری با طول موج ویژه قرار گرفته و باعث فعال شدن Photosensitizer می‌شود که به این مرحله light activation گفته می‌شود. نوع نور در ارتباط با نوع بافت هدف انتخاب می‌شود.

■ مکانیسم اثر

اغلب سلول‌های بدن انسان می‌تواند ALA (۵ - آمینولولینیک اسید) و MAL (متیل آمینولولینات) را تبدیل به پورفیرین‌ها کنند. این مسیر سنتز، در پستاندران منجر به تولید هم (heme) و در گیاهان منجر به تولید کلروفیل می‌شود. بین بافت‌های مختلف و نوع سلول تفاوت قابل توجهی در تجمع پورفیرین وجود

می‌شود. به عبارت دیگر با تابش نور، پورفیرین‌های تولید شده از Photosensitizer فعال شده و به حالت higher energy triplet می‌رسند که می‌تواند نوری را منتشر (فلورسانس) و یا انواع اکسیژن راکتیو مثل اکسیژن یکتایی یا رادیکال‌های آزاد را تولید کند. عقیده بر این است که تولید انواع اکسیژن یکتایی (که موسوم به واکنش‌های فتوشیمیایی نوع ۲ است) فراوان‌ترین پدیده در فتودینامیک درمانی است. با توجه به این که اکسیژن یکتایی در داخل سلول مسافت زیادی را طی نمی‌کند اثرات ملکولی آن با جاگیری درون سلولی Photosensitizer در زمان تاباندن نور برتری دارد. پورفیرین‌های مشتق از ALA عمدتاً در نزدیکی میتوکندری‌ها مستقر هستند که می‌تواند منجر به مرگ برنامه‌ریزی شده سلول (Apoptosis) یا نکروز (تخریب سلول) سلول‌های بدخیم در موقع تابش نور شوند. هر دو پدیده به وسیله ALA Photodynamic therapy افزایش می‌یابد.

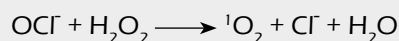
برای این که کارایی PDT بالا رود نوری انتخاب می‌شود که طول موج آن مطابق با پیک طیف برانگیختگی پورفیرین در بافت‌ها باشد. طول موج ۴۲۰-۴۰۵ نانومتر مهم‌ترین پیک برانگیختگی پروتوپورفیرین IX است (Blue peak) که همراه ALA به کار می‌رود. پیک دیگر در طیف برانگیختگی پورفیرین‌ها شامل یک read peak در ۶۳۵ نانومتر است و همراه MLA به کار می‌رود. طول موج نور تابیده شده تعیین‌کننده مسافت طی شده توسط نور در بدن است و لذا برای درمان مناطق مختلف بدن با PDT ماده Photosensitizer طول موج ویژه‌ای انتخاب می‌شود.

دارد به طوری که پس از به کار بردن MAL یا ALA روی پوست انسان، پورفیرین‌ها بیشتر در غدد چربی (Sebaceous glands) و در اپی‌درم (روپوست) تجمع می‌یابد. سلول‌های سرطانی (Neoplastic cells) بیشتر از سلول‌های طبیعی باعث تجمع پورفیرین‌ها می‌شوند و همین تفاوت باعث به کارگیری ALA و MAL به‌عنوان Photosensitizer در فتودینامیک تراپی برای درمان کراتوزهای خورشیدی (Actinic Keratosis) بیماری Bowen و کارسینومای سلول پایه (BCC) شده است. به عبارت دیگر می‌توان گفت که با این که ماده Photosensitizer توسط همه سلول‌های بدن برداشت می‌شود ولی سلول‌های غیرمتعارف یا سرطانی مقدار بیشتری از آن را برداشت کرده و آن را به مدت طولانی‌تر از سلول‌های طبیعی در خود نگه می‌دارند.

وقتی Photosensitizer در معرض نور با طول موج خاص قرار می‌گیرد ایجاد نوعی اکسیژن موسوم به اکسیژن یکتایی (Singlet oxygen) می‌کند که باعث مرگ سلول‌ها می‌شود. اکسیژن یکتایی (1O_2) سیتوتوکسیک است و موجب تخریب اکسیداتیو بافت می‌شود. Photosensitizer در اثر تابش نور به حالت برانگیخته (excited) درآمده و انرژی برانگیختگی (excitation energy) را به ملکول O_2 انتقال داده و ایجاد اکسیژن یکتایی (1O_2) کرده و سپس خود به حالت پایه (ground state) برمی‌گردد. اکسیژن یکتایی حالت higher energy اکسیژن ملکولی است که نوآرایی (-Rear- rangement) اسپین‌های الکترون در اوربیتال هم‌تراز منجر به ایجاد حالت برانگیخته یکتایی

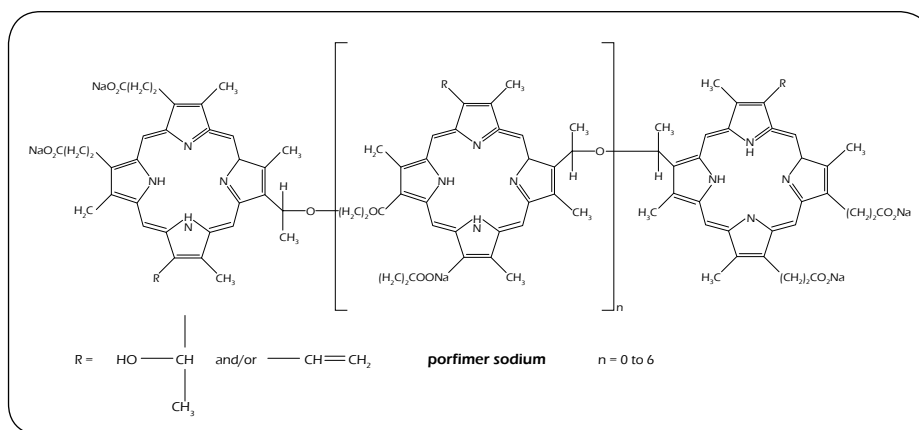
گرانولوسیت کلنی می‌شود. فتودینامیک درمانی معمولاً کمترین خطر را برای ایجاد آسیب DNA موتاسیون (جهش) و سرطان‌زایی دارد. با وجود این نشان داده شده که اکسیژن یکتایی می‌تواند با تعداد زیادی از ملکول‌های بیولوژیکی مثل DNA پروتئین‌ها و لیپیدها ایجاد واکنش کند و با توجه به این که در شرایط مختلف تولید می‌شود می‌تواند در پروسس‌های مختلف شیمیایی و بیولوژیکی و نیز روند بیماری‌های مختلف دخیل باشد.

اکسیژن یکتایی به روش شیمیایی نیز تولید می‌شود. یکی از مهم‌ترین واکنش‌ها، واکنش یون هیپوکلریت و آب اکسیژنه (هیدروژن پراکساید) است زیرا که یون هیپوکلریت می‌تواند ضمن فاگوسیتوز توسط آنزیم میلوپراکسیداز ساخته شود.



عقیده بر این است که برای درمان آکنه (جوش) هدف‌گیری غدد چربی و کاهش پروپیونی‌باکتریوم‌آکنز (*Propionibacterium acnes*) مکانیسم‌های اصلی می‌باشند. با توجه به این که نشان داده شده است که *P. acnes* به طور طبیعی پورفیرین‌ها را در خود جمع می‌کند تاباندن نور آبی یا قرمز به تنهایی می‌تواند اثر درمانی مستقیم فتودینامیک روی این باکتری‌ها داشته باشد. مکانیسم دقیق دخیل در ALA Photodynamic Therapy برای درمان Photoaging (پیری زودرس پوست در اثر تابش آفتاب) مشخص نشده است ولی افزایش سنتز کلژن به دنبال ALA Photodynamic Therapy نشان داده شده است.

نشان داده شده که درمان فتودینامیک علاوه بر اثرات فتوتوکسیک مستقیم، باعث افزایش پاسخ‌های ویژه ایمنی مثل تولید اینترلوکین ۱ - بتا، اینترلوکین ۲، TNF- α و فاکتور تحریک‌کننده



شکل ۱ - ساختار شیمیایی اجزای موجود در Photofrim

واکنش اکسیژن یکتایی به روش‌های مختلف مثل Scavengers (خنثی‌کننده‌های رادیکال‌های آزاد) و لومینانس آشکارسازی می‌شود.

■ Photosensitizers

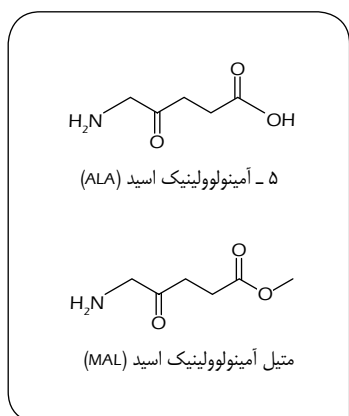
برای مصرف در PDT تعداد زیادی Photosensitizer وجود دارد که از گروه پورفیرین‌ها، کلروفیل‌ها و رنگ‌ها می‌باشند. به‌عنوان مثال Porfimer Sodium که با نام تجاری Photofrin مورد مصرف بالینی دارد یک ماده شیمیایی واحد نمی‌باشد بلکه مخلوطی از اولیگومرهای ساخته شده توسط اتصالات اتری و استری است که تا ۸ واحد پورفیرین را شامل می‌شود (شکل ۱). این دارو به‌صورت پودر یا کیک به رنگ قرمز تیره تا قرمز مایل به قهوه‌ای است که در هر ویال ۷۵ میلی‌گرم پورفیریم سدیم به‌صورت پودر یا کیک استریل freeze-dried دارد.

پورفیریم در سال ۱۹۹۳ در کانادا برای درمان سرطان مثانه، در سال ۱۹۹۴ در ژاپن برای مراحل اولیه سرطان ریه، در سال آمریکا در سال ۱۹۹۵ برای درمان سرطان مری و در سال ۱۹۹۸ برای درمان NSCLC (نوعی سرطان ریه) و در سال ۲۰۰۳ برای درمان مری Barrett تأیید شده است. این دارو نور قرمز را در ۶۳۰ نانومتر جذب می‌کند. بافت‌ها به طول امواج‌های بلندتر قابل عبورتر بوده و جذب در طول موج‌های بالا به نور اجازه می‌دهد که در عمق بیشتری نفوذ کرده و برای درمان تومورهای بزرگ‌تر مؤثر باشد.

پرمصرف‌ترین Photosensitizers در فتودینامیک درمانی، ALA (۵ - آمینولولینیک اسید)

اسید) و MAL (متیل آمینو لولولینیک اسید) هستند که به ترتیب با اسامی تجاری Levulan و Metvix تولید می‌شوند و در کشورهای مختلف از جمله آمریکا برای درمان کراتوزهای خورشیدی تأیید شده‌اند ولی در موارد تأیید نشده‌ای مثل درمان BCC، Photoaging و آکنه و لگاریس نیز مصرف می‌شوند.

۵ - آمینولولینیک اسید (شکل ۲) به‌صورت تیوب پلاستیکی Prepackaged حاوی دو آمپول (یکی حاوی پودر ALA و دیگری حاوی محلول هیدروآلکلیک) با نام تجاری Levulan عرضه می‌شود. آمپول حلال حاوی ۱/۵ ml محلول مرکب از ۴۸ درصد اتانول، آب، laureth-4 ایزوپروپیل الکل و پلی اتیلن گلیکول است. آمپول دیگر حاوی ۳۵۴ میلی‌گرم ALA hydrochloric acid به‌صورت پودر خشک می‌باشد. قبل از مصرف محتوی دو آمپول با هم مخلوط شده و محلول ALA با غلظت ۲۰ درصد برای مصرف موضعی



شکل ۲ - ساختار شیمیایی ALA و MAL

باعث تخریب سلول‌های سرطانی می‌شود. PDT علاوه بر کشتن مستقیم سلول‌ها، ظاهراً از طریق آسیب‌رسانی به عروق خونی تومور و از این‌رو کاهش دریافت مواد مغذی لازم به تومور نیز سودمند واقع می‌شود. در ضمن می‌تواند باعث فعال شدن سیستم ایمنی شده و موجب یورش به سلول‌های تومور شود.

■ نور مورد استفاده در PDT

هر نوع منبع نور (لیزری و غیرلیزری) با مشخصات طیفی مناسب و جذب ماکزیمم بالا توسط Photosensitizer می‌تواند برای PDT به کار رود. تقریباً هر نور لیزر با برون‌ده طول موج در محدوده طیف مرئی (۴۰۰ تا ۸۰۰ نانومتر) می‌تواند برای فعال کردن ALA و MAL به کار رود. اگر برون‌ده طول موج به اندازه قله جذب طیفی Photosensitizer نباشد، کارایی آن خوب نخواهد بود. فتودینامیک تراپی لیزری چند مزیت دارد. اول این‌که تکفامی (monochromaticity) لیزرها باعث حداکثر سودمندی می‌شود به شرطی که طول موج لیزر مطابق با قله جذب داروی Photosensitizer باشد. دوم این‌که لیزرها می‌توانند ایجاد حداکثر تابش را کرده و بنابراین زمان درمان را به حداقل می‌رسانند و بالاخره این‌که لیزرها می‌توانند به آسانی همراه فیبرهای نوری (فیبرهای نازکی که نور را منتقل کند) به کار روند و بنابراین، امکان رساندن نور به اعضای مثل مثانه، دستگاه گوارش یا ریه‌ها را فراهم کنند. از طرف دیگر، لیزرها در فتودینامیک درمانی محدودیت‌های خود را دارند. آن‌ها نسبتاً گران بوده

تهیه می‌شود. تنها مورد مصرف تأیید شده برای ALA در آمریکا و کانادا، درمان کراتوز خورشیدی هیپرتروفیک صورت و پوست سر می‌باشد. ALA اولین ترکیب در مسیر سنتز پورفیرین می‌باشد. متیل آمینولولینیک اسید به صورت کرم حاوی ۱۶۸ mg/g از MAL (با غلظت نهایی ۱۶/۸ درصد برای MAL) و مواد جانبی ساخته شده است که به نام تجاری Metvix عرضه می‌شود (در آمریکا نام تجاری آن Metvixia می‌باشد). کرم MAL در تیوب آلومینیمی حاوی ۲ گرم کرم تولید می‌شود که باید در دمای ۲ تا ۸ درجه سانتی‌گراد نگهداری شده و پس از باز شدن باید در عرض یک هفته مصرف شود. این کرم در آمریکا برای درمان کراتوز خورشیدی nonhyperkeratotic صورت و پوست سر در بیماران با سیستم ایمنی معیوب به کار می‌رود. هم‌چنین در بسیاری از کشورهای اروپایی، نیوزلند و استرالیا برای درمان BCC و SCC (سرطان سلول‌های اسکواموس) یا بیماری Bowen تأیید شده است.

در مرحله اول PDT برای درمان سرطان، یک ماده Photosensitizer به جریان خون تزریق و این ماده توسط تمام سلول‌ها بدن برداشت شده ولی در سلول‌های سرطانی به مدت طولانی‌تر از سلول‌های نرمال باقی می‌ماند. تقریباً ۲۴ تا ۷۲ ساعت پس از تزریق Photosensitizer که این ماده سلول‌های نرمال را ترک کرده ولی در سلول‌های سرطانی هنوز باقی است تومور در معرض نور قرار می‌گیرد و ماده Photosensitizer موجود در سلول‌ها، نور را جذب کرده و ایجاد فرم فعال اکسیژن (اکسیژن یکتایی) می‌کند که

درمان سرطان دهانه رحم، سرطان پروستات و سرطان شکم شامل معده، کبد و فضای صفاقی بررسی شده است. در درماتولوژی تنها مورد تأیید شده توسط FDA کاربرد ALA-PDT و MAL-PDT در درمان کراتوزهای خورشیدی (actinic keratoses) است ولی در موارد دیگر نیز که توسط FDA هنوز تأیید نشده استفاده می‌شود (مثل درمان BCC، پیروی زودرس پوست توسط آفتاب، آکنه و لگاریس و بیماری بوون و موارد دیگر).

در کراتوز خورشیدی ALA و MAL هر دو مورد تأیید هستند. ALA در درمان کراتوزهای خورشیدی مصرف می‌شود و ۱۴ تا ۱۸ روز بعد از آن بیمار در معرض نور آبی با 10 J/cm^2 (با استفاده از Blu-Udevice) قرار می‌گیرد. اگر درمان کامل انجام نشده باشد ۸ هفته بعد درمان تکرار می‌شود. در عمل بیشتر پزشکان از زمان نهفتگی کوتاه‌تر (۳۰ تا ۹۰ دقیقه) استفاده می‌کنند ولی این پرتود کوتاه هنوز مورد تأیید قرار نگرفته است. واکنش فتوتوکسیک (اریتم و ایجاد کبره یا crusting) توسط ALA و MLA با زمان تماس طولانی‌تر بیشتر است. گاهی به جای Blu-U برای درمان کراتوزهای خورشیدی، از منابع نوری دیگر مثل نور intense pulsed laser و pulse dye laser استفاده می‌شود ولی اطلاعات کافی برای کارایی این منابع نور همراه معرف ALA وجود ندارد.

برای درمان کراتوزهای خورشیدی با MAL، پس از آماده‌سازی پوست، کرم MLA روی ضایعات مالیده شده و به مدت ۳ ساعت پانسمان شده و سپس در معرض نور قرمز حاصل از دستگاه Aktelite یا Curelight به ترتیب 37 J/cm^2 یا

و شرایط نگهداری خاصی دارند. منابع نور غیرهمدوس (noncoherent light) به خاطر میدان روشن‌سازی بزرگ آن‌ها در درمان ضایعات بزرگ پوست نسبت به سیستم‌های لیزری ارجحیت دارند. مزیت دیگر این نوع نور، قیمت ارزان و دسترسی آسان به آن‌ها است. علاوه بر این، منابع نورپلی‌کروماتیک (چند رنگی) امکان استفاده از Photosensitizer مختلف با حداکثر جذب متفاوت را فراهم می‌کنند. نور غیرهمدوس اگر با دوز صحیح دارو و نور داده شود، می‌تواند به اندازه نور لیزر مؤثر باشد. پرمصرف‌ترین کاربرد ALA در PDT مصرف آن با نور آبی برای درمان کراتوزهای خورشیدی است. MAL در PDT با نور قرمز (با استفاده از دستگاه Aktelite) می‌باشد. برای سرطان‌های درونی، نور از طریق کابل‌های کوچک فیبر نوری به محوطه داخل بدن یا ناحیه تحت درمان و گاهی نیز از طریق آندوسکوپ به ریه و معده یا مثانه رسانده می‌شود.

■ موارد مصرف PDT

در حال حاضر، محدودیت اصلی PDT مربوط به عمق نفوذ نور و دسترسی به سلول‌های هدفی است که از فاصله تقریباً یک سانتی‌متری منبع نور قرار دارند. بنابراین در PDT، تومورها باید نزدیک به سطح پوست یا سطح درمانی باشند. امروزه از PDT در زمینه‌های مختلف پزشکی مثل اونکولوژی (سرطان)، درماتولوژی (پوست) و جراحی برای زیباسازی (Cosmetic surgery) استفاده می‌شود. در اونکولوژی مری و تغییرات پیش سرطانی مری بارت توسط FDA تأیید شده است. همچنین برای

کامل جواب نداده باشند درمان با MAL PDT سه ماه دیگر تکرار می‌شود. در ضایعاتی که به‌طور

در کارسینومای سلول پایه (BCC) از ALA در فتودینامیک تراپی استفاده شده است. مطالعات نشان داده که درمان کامل ۹۲-۵۹ درصد بوده و میزان عود ۴۴-۵ درصد بوده است. متغیر بودن در پاسخ‌ها احتمالاً مربوط به متفاوت بودن پروتوکل‌ها و تکنیک‌های به کار رفته بوده است. به‌طوری که اشاره شده در موارد تأیید نشده دیگری چون Photoaging، آکنه و لگاریس (جوش دوره جوانی) و بیماری Bowen، هیپرپلازی غدد چربی پوست نیز در ALA Photodynamic Therapy استفاده شده است.

■ عوارض جانبی PDT

PDT دو عارضه جانبی مهم دارد. تورم ناحیه‌ای یا التهاب می‌تواند در مری یا اطراف آن ایجاد شده و موجب ناراحتی در سینه همراه با تهوع تب و بی‌خوابی شود. این علائم معمولاً با استفاده از مسکن‌ها و داروهای دیگر کنترل می‌شوند. فتوسنسیتیویته (حساسیت بافت‌های بدن به نور) همیشه پس از PDT ایجاد می‌شود و حدود ۴-۶ هفته ادامه دارد. یک بیمار از لحظه‌ای که به او داروی Photosensitizer تزریق می‌شود باید پوست و چشم‌های خود را از نور زیاد یا نور مستقیم آفتاب دور نگه دارد (برای جلوگیری از آفتاب سوختگی، قرمزی و تورم). واکنش‌های فتوسنسیتیویته در عرض چند دقیقه می‌توانند ایجاد شوند و بنابراین، مهم است که پوست و چشم‌ها از

تماس با نور شدید محافظت شوند. عوارض جانبی دیگر PDT مربوط به نواحی تحت درمان است که شامل درد معده، تنفس دردناک یا کوتاه شدن تنفس، مشکل بلعیدن و سرفه می‌باشند ولی این عوارض معمولاً موقتی می‌باشند.

■ چشم‌انداز PDT

محدودیت اصلی درمان فتودینامیک مربوط به عمق نفوذ نور و استرس به سلول‌های هدفی است که در فاصله بیش از یک سانتی‌متری منبع نور قرار دارند. بنابراین برای PDT تومورها یا بافت‌های غیرمتعارف باید نزدیک پوست یا سطح درمان باشند. به نظر می‌رسد که علاوه بر مشکل نفوذ نور، مشکل نفوذ دارو نیز مسأله‌ساز می‌باشد. امروزه در تلاش هستند که سودمندی PDT را با اصلاح تجهیزات فیزیکی و رساندن نور فعال‌کننده به بافت‌های هدف و نیز افزودن Penetration enhancer (مثل aceton scrubs) اصلاح کنند. ایونتوفورز (Iontophoresis) و electroporation می‌تواند برای پیش بردن ALA (یک ملکول باردار) به داخل پوست کمک کند. اخیراً گزارش شده که ساختن ALA و MAL به‌صورت نانوامولسیون‌ها، نفوذ داروها از پوست را افزایش می‌دهد.

■ موارد احتیاط و منع مصرف PDT

ALA و کرم MAL باید فقط در حضور پزشک مورد استفاده قرار گیرد که در درمان فتودینامیک دانش کافی را داشته باشد. این فرآورده‌ها نباید توسط خود بیماران مورد استفاده قرار گیرند. به‌عنوان یک احتیاط کلی، باید به مدت حداقل ۴۸

PDT توسط ALA و MAL در بچه‌های مبتلا به سندروم basal cell nevus یا سندروم کورلین باید سودمند باشد ولی تجربه درمان در بیماران کوچک‌تر از هشت سال بسیار کم است. این یک سندروم اتوزومی غالب است که باعث ایجاد BCC در اوایل زندگی می‌شود.

ساعت پس از کاربرد موضعی ALA و MAL از قرار گرفتن ناحیه درمان شده و پوست اطراف آن در معرض آفتاب اجتناب شود. از تماس مستقیم چشم با ALA یا MAL باید اجتناب شود. مواردی از افزایش فتوتوکسیسیته به دنبال ALA Photodynamic Therapy در بیمارانی گزارش شده که تحت درمان با رتینوئیدهای موضعی بوده‌اند.

مصرف ALA در بیماران مبتلا به حساسیت پوستی در ۴۵۰-۴۰۰ نانومتر، پورفیری، آلرژی‌های شناخته شده به پورفیرین‌ها یا حساسیت شناخته شده به هر یک از اجزاء موجود در محلول ALA ممنوع است. در بیمارانی نیز که به طول موج‌های دیگر نیز حساس باشند باید با احتیاط مصرف شود. بعضی از پزشکان ALA را با منبع نور خارج از ۴۰۰ تا ۴۵۰ نانومتر به کار می‌برند. MAL در افراد مبتلا به پورفیری، حساسیت زیاد پوستی، آلرژی به پورفیرین‌ها یا حساسیت شناخته شده به اجزاء کرم ممنوع است. لازم به ذکر است که کرم MAL حاوی روغن‌های بادام زمینی می‌باشد.

ALA و MAL هر دو در گروه C طبقه‌بندی FDA برای دوران حاملگی قرار دارند. این دو دارو برای مصرف در بچه‌ها تأیید نشده‌اند. استفاده از

منابع

1. Ameta SC. Singlet molecular oxygen. *Asian J Chem Rev* 1990; 1(2): 106-124.
2. Dickson EFG. New directions in Photodynamic therapy. *Cell Mol Biol* 2003;48(8): 939-954.
3. Dolmans DEJ. Photodynamic Therapy for cancer. *Nature Rev Cancer* 2003; 3(5): 380-387
4. Rao J. Photodynamic Therapy for the dermatologist. <http://emedicine.medscape.com/article/1121517-overview>
5. Vrouenrates MB. Basic principles, applications in, oncology and improved selectivity of Photodynamic Therapy. *Anticancer Res* 2003; 23: 505-522
6. Wilson BC. Photodynamic Therapy for cancer: Principles. *Can J Gastroenterol* 2002; 16(6): 393-396
7. Zhang LW. Oil components modulate the skin delivery of 5-aminolevulinic acid and its ester prodrug from o/w and w/o nanoemulsions. 2011; 6: 693-704
۸. ثمنی ه. لیزر و کاربردهای آن در علوم پزشکی. ماهنامه دارویی رازی ۱۳۸۸؛ ۲۳۷: ۴۶-۵۲.

