

DERLEME REVIEW

Prematüre Retinopatisinde Lazer Tedavisi ve Kriyoterapi

Laserphotocoagulation and Cryotherapy for Treatment of Retinopathy of Prematurity

İmren AKKOYUN *

* Profesör Doktor, Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göz Hastalıkları Anabilim Dalı, Ankara

Geliş Tarihi/Received: 12.10.2017 Kabul Tarihi/Accepted: 15.11.2017

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: İmren AKKOYUN / Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göz Hastalıkları Anabilim Dalı, Bahçelievler / Ankara Tel./Phone: +90 312 215 0349 Faks/Fax: +90 312 223 7333 E-posta/E-mail: retina95akk@yahoo.de ORCID No: 0000-0002-2860-7424

ÖZ

Prematüre retinopatisi (PR) düşük doğum ağırlıklı prematüre bebekleri etkileyen, retinal damarların anormal proliferasyonu ile karakterize bir hastalıktır. PR tedavisinde CRYO-ROP (Retinopathy of prematurity) çalışmasına göre threshold (eşik) PR tanısı alan gözlerde avasküler bölgeye trans skleral kriyokoagülasyon uygulanarak tedavi gerçekleştirildiğinde, olumsuz sonuç riskinin kriyo tedavisi alan gözlerde %21.8 olduğu ancak tedavi edilmemiş gözlerde %43 olduğu bildirilmiştir. Tedavi kriterleri 2003 yılında revize edilmiş, ETROP (Early treatment of Retinopathy of Prematurity Revised indications for the treatment of retinopathy of prematurity) tedavi kriterleri gündeme gelmiştir. ETROP kriterlerine göre Tip-I PR olgularında threshold PR ye göre avasküler bölgeye daha erken lazer fotokagülasyon uygulayarak olumsuz sonuç alma oranı % 15.6 den %9.1 e çekilebilmiştir. ETROP çalışmasının uzun dönem takip sonuçlarına bakıldığında lazer tedavisi uygulanan özellikle Zon-I ve AP-ROP (agresif posterior-ROP) olgularında tedavi sonuçlarının yetersiz/ olumsuz olduğu görülmüştür. AP-ROP ve Zon-I olgularında ve yoğun plus hastalığı olan olgularda Anti-VEGF tedavisinin lazer fotokogülasyona üstünlüğü, oküler ve sistemik etkinliği halen prospektif randomize çalışmalarda incelenmektedir.

Anahtar Kelimeler: Prematüre retinopatisi, CRYO-ROP, ETROP, Anti-VEGF.

ABSTRACT

ROP is a neovascular eye disease that affects the developing retina in premature infants and is a leading cause of preventable childhood blindness. Transscleral cryotherapy to the avascular retina was applied in cases with threshold disease may reduce unfavorable outcome to 21.8% compared with the untreated eyes (43%). Early treatment of high-risk prethreshold ROP according to ETROP criteria significantly reduced unfavorable outcomes to a clinically important degree from 15.6% to 9.1%. Analyzing ETROP long term results showed unfavorable results especially in posterior Zone-I and AP-ROP cases. Although anti-VEGF therapy is a promising therapy in these RP group, its use is still controversial.

Keywords: Retinopathy of prematurity, CRYO-ROP, ETROP, anti-VEGF.

GİRİŞ

Prematüre retinopatisi (PR) düşük doğum ağırlıklı prematüre bebekleri etkileyen, retinal damarların anormal proliferasyonu ile karakterize bir hastalıktır. İlk defa 1942 yılında Terry tarafından tanımlanmış ve halen çocukluk dönemindeki görme kayıplarının başta gelen sebeplerinden biridir.^[1,2]

Prematüre retinopatisi sınıflandırması ICROP (The International Classification of Retinopathy of Prematurity) çalışma grubu tarafından önce 1984 yılında tarif edilmiştir. Sonrasında 1987 de evre 4 ve evre 5 PR bulguları yine ICROP çalışma grubu tarafından sınıflandırmaya eklenmiştir.^[3,4]

Günümüzde 2005 yılında revize edilmiş olan uluslararası PR sınıflandırması kabul görmektedir.^[5]

Tarama kriterleri farklı ülkelerde, gelişmiş, gelişmekte olan ve az gelişmiş ülke özelliklerine uyumlu olarak farklılık gösterebilmekle birlikte uluslararası tarama kriterleri 2013 yılında yayınlanmış hali

ile geçerliliğini korumaktadır.^[6,7]

PR, miyopi, strabismus, ambliyopi, makula ektopisi, retina dekolmanı, aç kapanması glokomu, pupilla bloğu gibi görme kaybıyla sonuçlanabilen ciddi komplikasyonlara yol açabilen bir hastalıktır. Ayrıca tedavi edilen gözlerde ilerleyen yıllarda tedaviye bağlı görmeyi azaltıcı etkiler ortaya çıkabilmektedir.^[8-10]

PR tedavisinde CRYO-ROP çalışmasına göre threshold PR tanısı alan gözlerde avasküler bölgeye trans skleral kriyokoagülasyon uygulanarak tedavi gerçekleştirildiğinde, olumsuz sonuç riskinin kriyo tedavisi alan gözlerde %21.8 olduğu ancak tedavi edilmemiş gözlerde %43 olduğu bildirilmiştir.^[11] 2003 yılında revize edilmiş ETROP tedavi kriterleri gündeme gelmiştir.^[12] ETROP kriterlerine göre Tip-I PR olgularında avasküler bölgeye threshold PR ye göre daha erken lazerfotokagülasyon uygulayarak olumsuz sonuç alma oranı %9.1 çekilebilmiştir.

ETROP çalışmasının uzun dönem sonuçlarına bakıldığında lazer tedavisi uygulanan Zon-I ve AP-ROP olgularında tedavi so-

nuçlarının yetersiz/ olumsuz olduğu görülmüştür.^[13] Prospektif randomize BEAT-ROP (Bevacizumab Eliminates the Angiogenic Threat of Retinopathy of Prematurity) çalışmasında yayınlandığı gibi özellikle Zon-I olgularında tedavi protokolüne Anti-VEGF tedavi eklenmesi önerilmektedir. PR tedavisinde laserfotokoagülasyon halen altın standart olmakla birlikte seçili olgularda Anti-VEGF tedavisi seçili olgularda off-label statüde önerilebilmektedir.^[14,6] Bununla ilgili çok merkezli prospektif randomize çalışmalar yürütülmektedir.^[15,16,17]

PREMATÜRE RETİNOPATİSİNDE LAZER TEDAVİSİ VE KRİYOTERAPİ

PR tedavi protokolü oluşumunda CRYO-ROP çalışması ve ETROP çalışması belirleyici olmuştur.^[11,12] Kriyokoagülasyon PR tedavisinde olumsuz sonuçları önleyebilmek için uygulanan ilk etkileyici tedavi olmuştur. Kriyo tedavisinde sklera, koroid ve avasküler retinaya dış oküler yüzeyden kriyokoagülasyon uygulanarak avasküler retinanın tam kat dondurulması ile gerçekleştirilmektedir. CRYO-ROP çalışma protokolüne göre Zon I veya Zon II de plus hastalık ile birlikte, en az 5 saat ardışık veya 8 saat kümülatif Evre 3 varlığında (Threshold ROP) kriyo tedavisi uygulanmıştır. Threshold tanısı ile tedavi edilen gözlerde retina dekolmanı oranı yaklaşık %50 oranında azaltılmıştır. Kriyo tedavisi alan gözlerde olumsuz sonuç oranı, retina dekolmanı, arka kutupta retinal katlantı veya retrolental fibroplazi gelişimi gibi olumsuz sonuçlar %21.8 iken, tedavi almamış olan kontrol gözlerde %43 oranında idi.^[11] CRYO-ROP çalışmasının 15 yıllık takip sonuçlarına bakıldığında morfolojik olumsuz sonuç oranı tedavi edilen gözlerde %30, tedavisiz takip edilen gözlerde %52 oranında idi. 15 yılın sonunda olumsuz görme keskinliği sonuçlarına bakıldığında (olumsuz görme keskinliği= Snellen ile 20/200 veya daha kötü) tedavi edilen gözlerde %45, tedavisiz takip edilen kontrol grubunda %60 oranında idi. Kriyo tedavisi genel anestezi ile uygulanan destrüktif ve zaman alıcı bir tedavi seçeneği oluşturmaktadır.^[18] Tedavi edilen gözlerde olumsuz sonuçların anlamlı olarak azalması nedeni ile kontrol grubundaki gözlerinde tedaviden yoksun kalmamasına karar verilerek CRYO-ROP çalışması erken sonlandırılmıştır.^[19]

CRYO-ROP çalışmasının olumsuz sonuç oranının halen oldukça yüksek olması nedeni ile Threshold hastalıktan daha erken evrede tedavi uygulanmasını araştırmak amacı ile ETROP çalışması başlatılmıştır.^[12] ETROP çalışmasında Tip-I ve Tip-II PR yi içeren "Prethreshold hastalık" kavramı geliştirilmiştir. Yapılan ön çalışmalar sonucunda yüksek riskli olumsuz sonucun $\geq$ %15 in üstünde olacağı düşünüldüğü Tip-I PR tanısı alan gözlere laserfotokoagülasyon tedavisi önerildi ve düşük riskli, olumsuz sonucun $\leq$ % 15 olduğu düşünülen Tip-II PR grubuna yakın takip önerildi. Tip-I grubunda avasküler retinaya diodelaserfotokoagülasyon uygulandı, CRRO-ROP çalışmasında kriyokoagülasyon uygulanmakta idi.^[20]

ETROP çalışmasının 6 yıllık sonuçlarına bakıldığında morfolojik olumsuz sonuç oranının erken tedavide %9,1, Threshold PR de % 15 olduğu görüldü.^[21]

ETROP çalışması halen uluslararası geçerli olan altın standart olarak laserfotokoagülasyon ile PR tedavi protokolünün oluşmasını sağladı. ETROP kriterlerine göre Tip-I RP olgularında tanı konulduktan sonra 72 saat içinde perifer avasküler retinaya ridge sınırından ora serrataya kadar olan bölgeye yarı spot genişliğinde aralıklarla, neredeyse konfluent olacak şekilde, "skiparea" (laserlenmemiş alan) bırakmaksızın laserfotokoagülasyon uygulanmaktadır.^[22]

Laserfotokoagülasyon sonrası yakın aralıklarla sürdürülen takip

PR regresyonu tamamlanması ile sonlandırılır. Yakın dönem takiplerde özellikle "skiparea" olarak adlandırılan alan tespit edilirse zaman kaybetmeden takviye laserfotokoagülasyon uygulanır.^[23]

Laser tedavisinin kriyo tedavisine göre gözde ve sistemik birçok avantajı bulunmaktadır.^[24] Laser tedavisinde genel anestezi gerekmez veya anestezi süresi daha kısadır, daha posterior bulgusu olan gözlerde tedavi olanağı sağlar, apne, bradikardi gibi sistemik komplikasyonlar daha az sıklıkla görülür.^[25]

Laser tedavisine bağlı vitreus hemorajisi, koroidal effuzyon, ek-sudatif retina dekolmanı, retinal yanık nedeni ile retinal yırtık, katarakt, ön segment iskemisi, postoperatif inflamasyon gibi klinik bulgular görülebilir. Laser sonrası kısa süre için steroid ve sikloplejik ajan verilmesi önerilmektedir.^[26,27,28]

PR nin Zon-I de olması, laser öncesi preretinal hemoraji mevcudiyeti, laser öncesi fibrovasküler proliferasyon varlığı veya fibrovasküler proliferasyonların laser sonrası gelişmesi, laserfotokoagülasyonun konfluent yapılmasına rağmen, özellikle AP-ROP olgularında hastalığın retina dekolmanına progresyonu için risk faktörü oluşturmaktadır.^[29]

PR tedavisinde laserfotokoagülasyon halen "altın standart" kabul edilmektedir. Ancak özellikle posterior yerleşimli Zon-I PR ve AP-ROP olgularında, yoğun tunica vasculosa lentis nedeni ile pupillanın yeterince dilate olamadığı olgularda, vitreus haze veya retina değerlendirmesini kısıtlayan vitreus hemoraji varlığında konfluent laserfotokoagülasyon uygulanmasına rağmen, laser tedavisi yetersiz gelebilmektedir.^[29]

VEGF (vasküler endotelial büyüme faktörü) in angiogenezdeki bilinen rolü nedeni ile anti-VEGF ajanlar seçili PR olgularının tedavisinde uygulanmaktadır.^[30,31]

Prospektif randomize yapılmış olan BEAT-ROP çalışmasında bir gruba tek doz 0.625mg/0.025ml intravitreal bevacizumab enjeksiyonu, diğer gruba laserfotokoagülasyon uygulanmıştır.^[32] İlk sonuçlar değerlendirildiğinde Anti-VEGF tedavinin Zon-I olgularında istatistiksel üstünlüğü görülürken, Zon II olgularda iki grup arasında fark görülmemiştir. Tedavi sonrası rekürrens olguları incelendiğinde laser sonrası reaktivasyon tedaviden 6.2±5.7 hafta sonra görülürken bevacizumab enjeksiyonu sonrası 16±4.6 hafta sonra görülmüştür. Anti-VEGF enjeksiyonu sonrası perifer vaskülarizasyon tamamlanana dek uzun takip önerilmektedir.^[33]

Zon-I, posterior yerleşimli PR ve AP-ROP olgularında Anti-VEGF sonrası reaktivasyon geliştiğinde, vaskülarizasyon Zon-II ye ulaştığında ikinci tedavi girişimi olarak laserfotokoagülasyon önerilirken, vaskülarizasyon halen Zon-I de seyrediyor ise ek Anti-VEGF tedavisi önerilmektedir.^[34] Anti-VEGF tedavisi sonrasında uzun dönem takiplerde periferde aktivasyona gidebilen olgular tarif edilmektedir. Özellikle fundusfluorescein angiografi (FFA) ile gösterilebilen, reaktivasyon kanıtlanmış olgularda, daha büyük infantlarda, Zon-III bölgesi dahil, ek laserfotokoagülasyon önerilmektedir.^[35]

Anti-VEGF tedavisi özellikle posterior yerleşimli PR olgularında ve AP-ROP olgularında umut verici olsada intravitreal doz uygulaması ve sistemik yan etki profili hakkında henüz kesin bilgi mevcut değildir ve anti-VEGF uygulaması halen off-label statüdedir. Doz analizi ve sistemik etki profiline yönelik prospektif randomize çalışmalar uluslararası düzeyde halen yürütülmektedir.^[15-17]

SONUÇ

PR tedavisinde standart tedavi halen laserfotokoagülasyondur. Anti-VEGF tedavisi akut PR bulgularının regresyonunda en az LK kadar etkili, AP-ROP, Zon-I olgularında ve yoğun plus hastalığı olan olgulara Anti-VEGF LK ya üstün olabilir.

PR tedavisinde Anti-VEGF uygulaması ciddi çekinceler barındırabilir. Retinal vaskülarizasyon geç veya/ hiç tamamlanmayabiliyor. Uyanık ve tetikte, uzun soluklu takip kaçınılmaz. Daha büyük bebeklerde FFA lı takip daha verimli olabilir. Anti-VEGF tedavisinde potansiyel sistemik etki/ yanetki profilleri, uzun dönem organ gelişimi etkileri, sinir sistemi gelişimi etkileri, prospektif randomize çalışmalarda aydınlatılmalıdır. [34,35,36]

KAYNAKLAR

1. Terry TL. Extreme prematurity and fibroblastic overgrowth of persistent vascular sheath behind each crystalline lens. *Am J Ophthalmol* 1942;25:203-4.
2. Quiram PA, Capone A Jr. Current understanding and management of retinopathy of prematurity. *Curr Opin Ophthalmol* 2007;18:228-34.
3. Committee for the Classification of Retinopathy of Prematurity An International Classification of Retinopathy of Prematurity. *Arch Ophthalmol* 1984;102:1130-1134.
4. ICROP Committee for Classification of Late Stages ROP, An international classification of retinopathy of prematurity, II: the classification of retinal detachment. *Arch Ophthalmol* 1987;105:906-912.
5. The International Classification of Retinopathy of Prematurity Revisited. *Arch Ophthalmol* 2005;123:991-999.
6. Screening Examination of Premature Infants for Retinopathy of Prematurity. *Pediatrics* 2013;131:189-195.
7. Akkoyun I, Anuk Inci D, Yilmaz G. Incidence of Type-1 Retinopathy of Prematurity in Premature Babies Born Small for Gestational Age. *Turk J Ophthalmol* 2013;43:340-344.
8. McLoone E, O'Keefe M, Lanigan B. Effect of diode laser retinal ablative therapy for threshold retinopathy of prematurity on the visual field: Results of Goldmann Perimetry at a mean age of 11 years. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus* 2007;144:170-3.
9. Quinn GE, Dobson V, Davitt BV, Hardy RJ, Tung B, Pedroza C et al. Progression of myopia and high myopia in the early treatment for retinopathy of prematurity study: findings to 3 years of age. *Ophthalmology* 2008;115:1058-64.
10. Yıldız M, Özmen AT, Tör Ayvaz A, Yalçınbayır Ö, Kaderli B, Avcı R ve ark. Lazer tedavisi yapılan prematür retinopati olgularının anatomik ve fonksiyonel sonuçları. *Güncel Pediatri* 2009;7:62-7.
11. Cryotherapy for Retinopathy of Prematurity Cooperative Group. Multicenter trial of cryotherapy for retinopathy of prematurity: preliminary results. *Arch Ophthalmol* 1988;106:471-9.
12. Early Treatment for Retinopathy of Prematurity (ETROP) Cooperative Group. Revised indications for the treatment of retinopathy of prematurity: results of the early treatment for retinopathy of prematurity randomized trial. *Arch Ophthalmol* 2003;121:1684-94.
13. Siatkowski RM, Good WV, Summers CG, Quinn GE, Tung B. Clinical characteristics of children with severe visual impairment but favorable retinal structural outcomes from the Early Treatment for Retinopathy of Prematurity (ETROP) study. *JAOPOS* 2013;17:129-134.
14. BEAT-ROP; Efficacy of Intravitreal Bevacizumab for Stage 3+ROP; *N Engl J Med* 2011;364:603-615.
15. <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02390531> term=NCT02390531&rank=1
16. CARE-ROP; clinicaltrials.gov identifier, NCT02134457
17. RAINBOW; clinicaltrials.gov identifier, NCT02375951
18. Palmer EA, Hardy RJ, Dobson V, Phelps DL, Quinn GE, Summers CG, Krom CP, Tung B; Cryotherapy for Retinopathy of Prematurity Cooperative Group. 15-

year outcomes following threshold retinopathy of prematurity: final results from the multicenter trial of cryotherapy for retinopathy of prematurity. *Arch Ophthalmol* 2005;123:311-8.

19. Mills MD. Evaluating the Cryotherapy for Retinopathy of Prematurity Study (CRYO-ROP). *Arch Ophthalmol* 2007;125:1276-81
20. Connolly BP, Ng EY, McNamara JA, Regillo CD, Vander JE, Tasman W. A comparison on laser photocoagulation with cryotherapy for threshold retinopathy of prematurity at 10 years. *Ophthalmology* 2002;109:928-34.
21. Good W, on behalf of the ETROP Cooperative Group. Final Results of the Early Treatment for Retinopathy of Prematurity (ETROP) Randomized Trial. *Trans Am Ophthalmol Soc*. 2004;102:233-250.
22. Rezaei KA, Elliott D, Ferrone PJ, Kim RW. Near confluent laser photocoagulation for the treatment of threshold retinopathy of prematurity. *Arch Ophthalmol* 2005;123:621-6.
23. Banach MJ, Berinstein DM. Laser therapy for retinopathy of prematurity. *Curr Opin Ophthalmol* 2001;12:164-70.
24. Simpson JL, Melia M, Yang MB, Buffenn AN, Chiang MF, Lambert SR. Current role of cryotherapy in retinopathy of prematurity: a report by the American Academy of Ophthalmology. *Ophthalmology*. 2012;119:873-877.
25. White JE, Repka MX. Randomized comparison of diode laser photocoagulation versus cryotherapy for threshold retinopathy of prematurity: 3-year outcome. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus*. 1997;34:83-87.
26. Lambert SR, Capone A Jr, Cingle KA, Drack AV. Cataract and phthisis bulbi after laser photocoagulation for threshold retinopathy of prematurity. *Am J Ophthalmol* 2000;129:585-591
27. Simons BD, Wilson MC, Hertle RW, Schaefer DB. Bilateral hyphemas and cataracts after diode laser retinal photocoagulation for retinopathy of prematurity. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus* 1998;35:185-187.
28. Gaitan JR, Berrocal AM, Murray TG, Hess D, Johnson RA, Mavroufides EC. Anterior segment ischemia following laser therapy for threshold retinopathy of prematurity. 2008; *Retina* 28:55-57.
29. Sanghi G, Dogra MR, Katoch D, Gupta A. Aggressive posterior retinopathy of prematurity: risk factors for retinal detachment despite confluent laser photocoagulation. *Am J Ophthalmol*. 2013;155:159-64.
30. Stone J, Itin A, Alon T, Pêr J, Gnessin H, Chan-Ling T, Keshet E. Development of retinal vasculature is mediated by hypoxia-induced vascular endothelial growth factor (VEGF) expression by neuroglia. *J Neurosci*. 1995;15:4738-47.
31. Travassos A, Teixeira S, Ferreira P, Regadas I, Travassos AS, Esperancinha FE, Prieto I, Pires G, van Velze R, Valido A, Machado Mdo C. Intravitreal bevacizumab in aggressive posterior retinopathy of prematurity. *Ophthalmic Surg Laser Imaging*. 2007;38:233-7.
32. Mintz-Hitter HA, Kennedy KA, Chuang AZ. BEAT-ROP Cooperative group. Efficacy of intravitreal bevacizumab for stage 3+ retinopathy of prematurity. *N Engl J Med*. 2011;364:603-615.
33. Renolds ND. Bevacizumab for retinopathy of prematurity. *N Engl J Med*. 2011;364:677-678.
34. Vander Veen DK, Melia M, Yang MB, Hutchinson AK, Wilson LB, Lambert SR. Anti-Vascular Endothelial Growth Factor Therapy for Primary Treatment of Type 1 Retinopathy of Prematurity: A Report by the American Academy of Ophthalmology. *Ophthalmology*. 2017;124:619-633.
35. Lepore D, Quinn GE, Molle F, Baldascino A, Orazi L, Sammartino M, Purcaro V, Giannantonio C, Papacci P, Romagnoli C. Intravitreal bevacizumab versus laser treatment in type 1 retinopathy of prematurity: report on fluorescein angiographic findings. *Ophthalmology*. 2014;121:2212-9.
36. Wallace DK. Assessment of Lower Doses of Intravitreal Bevacizumab for Retinopathy of Prematurity: A Phase 1 Dosing Study. Randomized Controlled Trial *JAMA Ophthalmol*. 2017 PMID: 28448664 PMCID: PMC5521814;



Prof. Dr. İmren AKKOYUN

1991 yılında Ruprecht Karls Universität Heidelberg Tıp Fakültesinden mezun olmuştur, 1995 yılında Ruprecht Karls Universität Heidelberg Tıp Fakültesi Mannheim göz Kliniğinde Göz Hastalıkları Uzmanlığını tamamlamıştır. 1991 yılında Ruprecht Karls Universität Heidelberg Tıp Fakültesinde üstün başarı ile Doktora tezini tamamlamıştır. 1996-2003 yılları arasında Ruprecht Karls Universität Heidelberg Tıp Fakültesi Mannheim Göz Hastalıkları Anabilim Dalında Senior Physician (Oberarzt) olarak görev yapmıştır. 2004 yılında Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi Göz Hastalıklarında göreve başlamıştır. 2008 yılında doçentlik ünvanını, 2014 yılında Profesör ünvanını almıştır ve halen Başkent Üniversitesi Göz Hastalıkları Anabilim Dalında Göreve devam etmektedir. Vitreoretinal Cerrahi, Retinal vasküler hastalıklar ve ROP özellikli çalışma alanlarını oluşturmaktadır. Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi Araştırma Laboratuvarında ROP Fare modelini kurmuştur ve aynı modeli kullanarak retinal vasküler hastalıkların tedavisine yönelik deneysel çalışmalarını gerçekleştirmektedir. Uluslararası seçkin dergilerde çok sayıda yayını ve atıfları bulunmaktadır. Almanca, İngilizce ve iyi derecede Fransızca konuşmaktadır.