

Yaşa Bağlı Maküla Dejenerasyonu Hastalarında Serum YKL-40 Seviyelerinin Değerlendirilmesi

Ali KURT*, Raşit KILIÇ*, Fikriye SEZGİN MİLLETLİ**, Osman Ahmet POLAT*

ÖZET

Amaç: Yaşa bağlı maküla dejenerasyonu olan hastalarda serum YKL-40 düzeylerini değerlendirmek.

Gereç ve Yöntem: Bu çalışma, 72 yaşa bağlı maküla dejenerasyonu hastası (32 kuru tip ve 40 yaş tip yaşa bağlı maküla dejenerasyonu) ve 42 kontrol olgu üzerinde yürütülmüştür. Serum YKL-40 düzeyleri, bir enzime bağlı immünosorbent assay (ELISA) kiti kullanılarak değerlendirilmiştir.

Bulgular: İki grup arasında ortalama yaş, cinsiyet dağılımı ve vücut kitle indeksi arasında anlamlı bir farklılık yoktu ($p > 0,05$). Yaşa bağlı maküla dejenerasyonu hastalarında serum YKL-40 düzeyleri $10,94 \pm 3,19$ ng/mL ve kontrol grubunda $11,20 \pm 4,35$ ng/mL idi ($p = 0,716$). Yaşa bağlı maküla dejenerasyonu alt grupları arasında serum YKL-40 seviyeleri açısından anlamlı bir farklılık gözlenmedi ($p > 0,05$).

Sonuç: Yaşa bağlı maküla dejenerasyonu hastaları ile kontrol grubu bireylerin serum YKL-40 düzeyleri arasında anlamlı bir farklılık tespit edilmedi. Ancak enflamasyon ve anjiyogenez de önemli bir yeri olan YKL-40'ın yaşa bağlı maküla dejenerasyonu patogenezindeki rolünün daha iyi anlaşılabilmesi için aköz ve vitreus konsantrasyonlarının değerlendirildiği ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar Kelimeler: Anjiyogenez, Enflamasyon, Vasküler endotelial büyüme faktörü, Yaşa bağlı maküla dejenerasyonu, YKL-40

Evaluation of Serum YKL-40 Levels in Patients with Age Related Macular Degeneration

ABSTRACT

Objective: To evaluate serum YKL-40 levels in patients with age related macular degeneration.

Material and Method: This study included 72 age related macular degeneration patients (32 dry and 40 wet type) and 42 control subjects. The serum levels of YKL-40 were measured by enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) kit.

Results: There was no significant difference between two groups with respect to age, gender and body mass index ($p > 0.05$). Mean serum YKL-40 level was 10.94 ± 3.19 ng/mL in age related macular degeneration group and 11.20 ± 4.35 ng/mL in control group ($p = 0.716$). There was no significant difference between age related macular degeneration sub-groups for serum YKL-40 levels ($p > 0.05$).

Conclusion: Serum YKL-40 levels between age related macular degeneration and control groups was not significantly different. However, we think that further studies evaluating the aqueous humor and vitreous concentrations of YKL-40, which has an important place in inflammation and angiogenesis, are needed to clarify the role of YKL-40 in age related macular degeneration pathogenesis.

Keywords: Angiogenesis, Inflammation, Vascular endothelial growth factor, Age related macular degeneration, YKL-40.


* Ahi Evran Üniversitesi Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları Ana Bilim Dalı, Kırşehir.

** Ahi Evran Üniversitesi Tıp Fakültesi Mikrobiyoloji Ana Bilim Dalı, Kırşehir.

Yazışma Adresi: Ali Kurt, Ahi Evran Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kayseri-Ankara Caddesi, Kırşehir.

e-posta: dralikurt@gmail.com

Geliş Tarihi: 02.01.2018 Kabul Tarihi: 30.03.2018

Quick Response Kod:	Bu makaleye online erişim
	Website: http://www.medicalnetwork.com.tr • e-posta: oftalmoloji@medicalnetwork.com.tr
	Bu çalışmanın kaynak olarak gösterimi: Kurt A. Kılıç R. Sezgin Milletli F. Polat OA. Yaşa Bağlı Maküla Dejenerasyonu Hastalarında Serum YKL-40 Seviyelerinin Değerlendirilmesi. MN Oftalmoloji 2018;25(2):103-107

Giriş

Yaşa bağlı maküla dejenerasyonu (YBMD) dünya çapındaki tüm körlük nedenlerinden yaklaşık %8,7'sinden sorumludur ve gelişmiş ülkelerde 60 yaşından büyük insan-

larda en sık körlük sebebidir.¹ YBMD multifaktöryel bir hastalıktır, hastalık patogenezinde katkıda bulunan ileri yaş, çevresel ve genetik risk faktörleri ile ilişkilidir. Enflamasyon, hipoksi ve anjiyogenez YBMD fizyopatogenezinde önemli bir rol oynadığı tespit edilmiştir.^{2,3}

Yaşa bağlı maküla dejenerasyonu hastalarının serumunda interlekin (IL) -1 α , IL-1 β , IL-4, IL-5, IL-10, IL-13, IL-17'nin yükselmesi ve aköz hümede IL-13 seviyesinin artması YBMD'nin enflamatuvar bir hastalık hipotezini desteklemektedir.^{3,5} Ek olarak kan dolaşımında kompleman aktivasyon ürünlerinin varlığı, YBMD'deki enflamasyonun retina ile sınırlı olmadığını sistemik olabileceğini düşündürmektedir.^{3,6} Patolojik neovaskülarizasyonu tetikleyen yaşa bağlı değişiklikler tam olarak anlaşılabilir. Bununla birlikte, anjiyogenez ve vasküler geçirgenliği destekleyen bir büyüme faktörü olan vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF) -A, koroid neovasküler membran (KNVM) oluşumunda rol oynayan güçlü bir anjiyogenik faktör olarak ortaya çıkmıştır. Bu nedenle, YBMD'de tedavisinde VEGF veya VEGF reseptörlerini bloke etmeyi amaçlayan farklı stratejilerin geliştirilmesine yol açmıştır.⁷

YKL-40, 40 kDa'lık bir memeli kitinaz benzeri proteindir. Makrofajlar, fibroblastlar, epitel hücreleri, vasküler endotel ve düz kas hücreleri gibi birçok hücre tarafından salgılanabilir.^{8,9} Fizyolojik ve patolojik durumlardaki fonksiyonları henüz tam olarak netleşmemiştir ancak enflamasyon, hücre proliferasyonu, apoptoz koruması, hücre dışı doku remodelling ve anjiyogenez uyarımı gibi çeşitli süreçlerde rol oynadığı düşünülmektedir.⁸ Malign hastalıklar, otoimmün bozukluklar, enfeksiyonlar gibi enflamatuvar durumlarda da aktif olduğu bildirilmiştir.^{8,10,11} Bir çok sitokin YKL-40 seviyesini etkileyebilir; YKL-40 üretimini IL-13, IL-6, TNF- α , IL-1 β artırırken, IL-4 azaltmaktadır.^{10,12} Bazı kanser türlerinde VEGF aktivitesinden bağımsız vasküler gelişim ve endotel hücre migrasyonu stimülasyonu ile bazılarında ise VEGF ekspresyonunu veya IL-8 sekresyonunu artırarak tümör anjiyogenezine neden olduğu bildirilmiştir.^{11,13-14}

Yaşa bağlı maküla dejenerasyonu mevcut tedavilere (nütrisyon, intravitreal anti-VEGF vs) rağmen genelde ilerleyici bir hastalıktır. Bu nedenle YBMD patogeneğinde enflamatuvar ve immünojenik kaskadlarda rol oynayan moleküllerin araştırılması ve daha iyi anlaşılması gerekliliği ortaya çıkmaktadır. Biz YKL-40 molekülünün enflamasyon, proliferasyon ve anjiyogenez gibi süreçlerdeki rolü nedeni ile YBMD patogeneğine katkı sağlayabileceğini düşündük. Bildiğimize göre YBMD ile YKL-40 ilişkisini araştıran bir çalışma bulunmamaktadır. Bu çalışmada YBMD hastalarındaki serum YKL-40 seviyelerini, benzer yaş ve cinsiyetteki kontrol olguları ile karşılaştırmayı amaçladık.

Gereç ve Yöntem

Çalışma Aralık 2016-Mayıs 2017 tarihleri arasında, Ahi Evran Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi Göz Kliniği'nde kesitsel vaka kontrol çalışması olarak yürütüldü. Çalışmaya 72 YBMD (32 kuru tip YBMD, 40 yaş tip YBMD) hastası ile yaş ve cinsiyet açısından eşleşen rastgele seçilmiş gönüllülerden oluşan 42 kontrol olgu kaydedildi. Çalışma hakkında tüm katılımcılar bilgilendirilip, hepsinden yazılı onay alındı. Çalışmada Helsinki Deklarasyonu prensiplerine bağlı kalındı ve kurumsal etik kurul onayı alındı.

Tüm bireylerden ayrıntılı bir tıbbi öykü alındı. Fundus flöresen anjiyografi (FFA) ve optik koherans tomografi de dahil olmak

üzere tam bir oftalmik muayene yapıldı. YBMD tanı ve sınıflaması daha önce belirtilen kriterlere göre yapıldı.¹⁵ Çalışmada herhangi bir oküler cerrahi ve hastalık öyküsü (üveit, şiddetli kuru göz, göz travması, glokom, psödoeksfolyasyon sendromu), herhangi bir enflamatuvar hastalık (romatoid artrit gibi), sistemik enflamasyon (enflamatuvar barsak hastalığı, hepatit B veya C), lokal veya sistemik enfeksiyon, bilinen malignite, hipertansiyon dışındaki herhangi bir sistemik hastalık, son 3 ay içinde intravitreal ilaç enjeksiyonu öyküsü ve serum YKL-40 ölçümlerine etki edebilecek topikal veya sistemik anti-enflamatuvar/antioksidan herhangi bir ilacın kullanımı dışlama kriterleri olarak belirlendi.

Kan örneklerinin toplanması

Tüm olgulardan alınan kan serumları 3000 g'de 10 dakika süreyle bir santrifüj kullanılarak hızla ayrılmış ve numuneler -80 °C'de çalışma zamanına kadar saklanmıştır.

YKL-40 ölçümleri

Serum kitinaz-3-benzeri-1 (YKL-40) seviyeleri, üretici firmanın talimatları doğrultusunda enzim bağlı immünojenik yöntem (ELISA) kiti (Boster Biyolojik Teknoloji Şirketi, Katalog No.:EK0974, ABD) ile ölçüldü. YKL-40 ELISA kitinin ölçüm aralığı 62,5-4000 pg/mL idi. Serum örnekleri dilüsyon tampon ile 10 kat dilüe edildikten sonra her örnek için iki kuyucuk çalışıldı. Plaklar 450 nm'de SPECTROstar Nano mikropalak okuyucuda (BMG Labtech) okutuldu ve veriler MARS yazılımı (BMG Labtech) kullanılarak alındı. YKL-40 seviyeleri, beş parametrelili standart eğrisi kullanılarak pg/mL cinsinden hesaplandı. Sonuçlar dilüsyon faktörü ile çarpılarak son konsantrasyonlar belirlendi ve istatistiksel analiz için ng/mL'ye çevrildi.

İstatistiksel Analiz

İstatistiksel analizler için IBM SPSS 20.0 (IBM Corporation, Armonk, NY, ABD) yazılımı kullanılmıştır. Ölçülen veriler aritmetik ortalama \pm standart sapma olarak, kategorik veriler yüzdeler olarak tanımlandı. İstatistiksel analiz öncesi değerlerin normal dağılımı Kolmogorov-Smirnov testi ile değerlendirildi. Parametrik nicel veriler için bağımsız t-testi, normal dağılıma uymayan nicel veriler için ise Mann-Whitney U testi kullanıldı. Nitel veriler için ki-kare testi kullanıldı ve $p < 0,05$ değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Bulgular

Bu çalışmada 40 yaş tip ve 32 kuru tip YBMD hastasından oluşan 72 YBMD hastası ve kontrol grubunda 42 olgu değerlendirildi. Ortalama yaş YBMD hastalarında 73,02 \pm 5,96 yıl, kontrol olgularda ise 71,33 \pm 6,71 yıl idi. Ortalama yaş ($p = 0,173$), cinsiyet dağılımı ($p = 0,072$) veya vücut kitle indeksi ($p = 0,751$) açısından gruplar arasında anlamlı fark bulunmadı. YBMD grubunda serum YKL-40 düzeyi 10,94 \pm 3,19 ng/mL, kontrol grubunda 11,20 \pm 4,35 ng/mL idi ($p = 0,716$). Tablo 1'de grupların demografik özellikleri ve serum YKL-40 düzeyleri sunulmuştur. YBMD alt grupları arasında serum YKL-40 seviyeleri açısından anlamlı bir fark gözlenmedi ($p > 0,05$) (Tablo 2).

Tablo 1: Yaşa bağlı maküla dejenerasyonu ve kontrol grubunun demografik özellikleri ile serum YKL-40 düzeyleri

	YBMD (n=72)	Kontrol (n=42)	p
Yaş ort±SS (yıl)	73.02±5.96	71.33±6.71	p=0.173
Cins (E/K)	32/40	26/16	p=0.072
VKİ ort.±SS (kg/m ²)	27.97±4.43	27.67±4.54	p=0.751
HT (+/-)	31/41	12/30	p=0.124
YKL-40 düzeyi ort.±SS (ng/mL)	10.94±3.19	11.20±4.35	p=0.716

YBMD: Yaşa bağlı maküla dejenerasyonu, VKİ: Vücut kitle indeksi, HT: Hipertansiyon, K: Kadın, E: Erkek, SS: Standart sapma

Tablo 2: Kuru-yaş tip Yaşa bağlı maküla dejenerasyonlu hastaların demografik özellikleri ve serum YKL-40 düzeyleri

	Yaş Tip YBMD (n=40)	Kuru Tip YBMD (n=32)	p
Yaş ort.±SS (yıl)	73.50±4.09	72.37±7.65	p=0.716
Cins (E/K)	17/23	15/17	p=0.710
VKİ ort.±SS (kg/m ²)	27.28±3.87	28.80±5.03	p=0.175
HT (+/-)	17/23	14/18	p=0.915
YKL-40 düzeyi ort.±SS (ng/mL)	11.16±3.56	10.66±2.69	p=0.508

YBMD: Yaşa bağlı maküla dejenerasyonu, VKİ: Vücut kitle indeksi, HT: Hipertansiyon, K: Kadın, E: Erkek, SS: Standart sapma

Tartışma

Yaşa bağlı maküla dejenerasyonu gelişimine yol açan biyokimyasal, hücresel ve/veya moleküler olaylar tam olarak anlaşılammıştır. Hastalığın etyopatogenezinde rol oynayan büyük moleküler yolakları hala net olarak aydınlatılmamasına rağmen, enflamasyonun YBMD patogenezinde önemli bir rolü olduğu tespit edilmiştir.^{2-6,16} Drusen YBMD patogenezinde yer almakta olup, lipidler, proteinler, glikoproteinler ve glikozaminoglikanlardan oluşmaktadır. Hem immünohistokimya hem de proteomik teknikler, drusenlerin enflamatuvar ve bağışıklık süreçlerine aracılık eden moleküllerden oluştuğunu göstermiştir.¹⁷ Makrofajlardan, retina pigment epiteli (RPE) hücreleri ve koroidal dendritik hücrelerden alınan hücre parçacıkları ile amiloid P, α 1-antitripsin, apolipoprotein E gibi enflamasyonu tetikleyen moleküller de drusende tespit edilmiştir.¹⁷⁻¹⁸ İmmün sistemin bir parçası olan ve enflamasyonda önemli rol oynayan kompleman sistemi bileşenlerinden C3, C5 ve C5b-9 kompleksi drusende ve çevresinde saptanmıştır.^{3,6,19} Bruch membranında yaşa bağlı değişikliklerin gelişimi sırasında koroid kan akımında değişiklikler, oksijen difüzyonunda azalma ve iskemi görülmektedir. Drusenin üzerindeki RPE'de iskemi gö-

rülmesi VEGF salınımını tetiklemekte ve KNVM oluşumuna neden olmaktadır. Gelişen neovaskularizasyonun histopatolojik incelemesinde lenfosit, makrofaj, yabancı cisim dev hücreleri gibi enflamatuvar hücreler gösterilmiştir.¹⁸

Mikroglia retinadaki yerleşik immün hücrelerdir, retinal yaralanma ve dejenerasyon ile hareketsiz stellat şeklindeki hücrelerden büyük ameboid şekilli hücrelere dönüşerek aktive olurlar. Aktive edilmiş mikroglia çoğalır, hasar alanlarına göç eder, pro-enflamatuvar sitokinler ve kemokinler salgılar. Mikrogliaların uzun süreli aktivasyonu kronik nöroenflamasyona neden olur.²⁰ YBMD retinaları üzerine yapılan çalışmalar, orta-geç evre kuru tip YBMD ve coğrafik atrofide, RPE ve fotoreseptör maküla hasarında aktive olmuş mikrogliaların birikmesine yol açtığı bildirilmiştir.²¹ YBMD hastalarının serumunda IL-1 α , IL-1 β , IL-4, IL-5, IL-10, IL-13, IL-17 ve aköz hümede IL-13 seviyesinin artışının saptanması YBMD'nin enflamatuvar bir hastalık olduğunu, kan dolaşımında kompleman aktivasyon ürünlerinin varlığının bulunması ise enflamasyonun retinayla sınırlı olmadığını göstermektedir.³⁻⁶

YKL-40, kitinaz benzeri protein ailesinden olup, 40 kDa'lık yüksek oranda korunmuş bir kitin-veya heparin bağlayıcı glikop-

roteindir. Kitinaz 3-benzeri 1 protein (CHI3L1) olarak da adlandırılan bu molekül kanser hücrelerine ek olarak makrofajlar, nötrofiller, kondrositler, fibroblastlar, vasküler endotel ve düz kas hücreleri, epitel hücreleri, hepatik stellat hücreleri tarafından da salgılanır.¹² Enflamasyon, farklılaşma, hücre proliferasyonu, anjiyogenez uyarımı ve hücre dışı doku yeniden biçimlendirme (remodeling) düzenlemesi de dahil olmak üzere fizyolojik ve patolojik birçok sürece katılır.⁸ IL-13, IL-6, TNF- α , IL-1 β ve IFN- γ gibi birçok enflamatuvar sitokin tarafından üretimi artırılmakta iken IL-4 ile üretimi inhibe edilmektedir.^{10,12} Serum YKL-40 seviyeleri, romatoid artrit, astım, Crohn hastalığı ve kronik pankreatitte olduğu gibi kronik enflamasyonu takiben artabilir.⁸ Ayrıca YKL-40'ın meme kanseri ve glioblastom gibi bazı kanserlerde VEGF ekspresyonunu arttırarak; kolorektal kanserde ise IL-8 sekresyonunu arttırarak tümör anjiyogenezisini uyardığı da bilinmektedir. Bazı çalışmalarda ise, otoimmün hastalıkların tanısında biyolojik belirteç olarak kullanılabilmesi öne sürülmektedir.⁸⁻¹⁰ Sonuç olarak yapılan önceki çalışmaların ışığında, YKL-40'ın enflamasyon ve anjiyogenezisin fizyopatolojik yollarında rol alan etkin bir molekül olduğu düşünülmektedir.^{8-14,22}

Son yıllarda, normal yaşlanan doku ve hücrelerde oluşan stres azaltmak için ve doku hasarını tamir ve iyileştirme süreci olarak oluşan düşük düzeyli para-enflamatuvar cevabın olduğu gösterilmiştir.²⁻³ Sistemik olarak artmış kompleman aktivasyon ürünleri, TNF- α , IL-1, IL-6, IL-17 gibi sitokin seviyeleri nedeni ile, YBMD'de hastalarında para-enflamatuvar cevabın daha şiddetli

olduğu düşünülmektedir.³⁻⁶ Ayrıca YBMD retinasında, RPE hücrelerinin otofaji yeteneğinin bozulması ve mikrogliaların retinanın derin katlarına inip çoğalması ve artmış kompleman aktivitesi paraenflamasyonun doku ve hücre cevabı olarak bildirilmektedir.²³

YKL-40'nın yukarıda belirtilen sitokinler ve VEGF gibi büyüme faktörleri ile etkileşimi, bize bu molekülün YBMD patogeneziindeki enflamasyon ve anjiyogenez süreçlerinde rol oynayabileceğini düşündürdü. Dolayısıyla retinada artmış enflamasyon ve anjiyogenezisten köken alan YKL-40'ın serum seviyelerinin yükseltebileceğini öngördük. Bir diğer patofizyolojik yol olarak, YBMD hastalarındaki disregüle sistemik paraenflamatuvar cevabın bir parçası olarak da serum seviyelerinin yüksek olabileceğini düşündük. Ancak çalışma sonucunda YBMD hastaları ve kontroller arasında serum YKL-40 seviyelerinde anlamlı farklılığın olmadığını tespit ettik. YBMD'de lokalize koroidal ve retinal iskemi, enflamasyon ve anjiyogenezin tüm vücuda kıyasla ihmal edilebilir düzeyde olmasının bu durumun sebebi olabileceğini düşünmekteyiz.

Sonuç

Yaşa bağlı maküla dejenerasyonu hastaları ve kontrol grubu bireylerin serum YKL-40 düzeyleri arasında anlamlı bir farklılık saptanmadı. Ancak YKL-40'ın YBMD patogeneziindeki olası rolünü araştırmak için bu molekülün aköz ve vitreus seviyelerini değerlendiren ileri çalışmalara ihtiyaç olduğu görüşündeyiz.

Kaynaklar

1. Wong WL, Su X, Li X, et al. Global prevalence of age-related macular degeneration and disease burden projection for 2020 and 2040: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Glob Health* 2014;2:e106-16.
2. Chen M, Xu H. Parainflammation, chronic inflammation, and age-related macular degeneration. *J Leukoc Biol* 2015;98:713-25.
3. Nussenblatt RB, Lee RW, Chew E, et al. Immune responses in age-related macular degeneration and a possible long-term therapeutic strategy for prevention. *Am J Ophthalmol* 2014;158:5-11.
4. Nassar K, Grisanti S, Elfar E, Lüke J, Lüke M, Grisanti S. Serum cytokines as biomarkers for age-related macular degeneration. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2015;253:699-704.
5. Fu B, Liu ZL, Zhang H, Gu F. Interleukin-13 and age-related macular degeneration. *Int J Ophthalmol* 2017;10:535-40.
6. Scholl HP, Charbel Issa P, Walier M, et al. Systemic complement activation in age-related macular degeneration. *PLoS One* 2008;3:e2593.
7. Noël A, Jost M, Lambert V, Lecomte J, Rakic JM. Anti-angiogenic therapy of exudative age-related macular degeneration: current progress and emerging concepts. *Trends Mol Med* 2007;13:345-52.
8. Łata E, Gisterek I, Matkowski R, Szelachowska J, Kornafel J. The importance of determining the prognostic marker YKL-40 in serum and tissues. *Pol Merkur Lekarski* 2010;28:505-8.
9. Roslind A, Johansen JS. YKL-40: a novel marker shared by chronic inflammation and oncogenic transformation. *Methods Mol Biol* 2009;511:159-84.
10. Libreros S, Iragavarapu-Charyulu V. YKL-40/CHI3L1 drives inflammation on the road of tumor progression. *J Leukoc Biol* 2015;98:931-6.
11. Faibish M, Francescone R, Bentley B, Yan W, Shao R. A YKL-40-neutralizing antibody blocks tumor angiogenesis and progression: a potential therapeutic agent in cancers. *Mol Cancer Ther* 2011;10:742-51.
12. Lee CG, Da Silva CA, Dela Cruz CS, et al. Role of chitin and chitinase/chitinase-like proteins in inflammation, tissue remodeling, and injury. *Annu Rev Physiol* 2011;73:479-501.
13. Francescone RA, Scully S, Faibish M, et al. Role of YKL-40 in the angiogenesis, radioresistance, and progression of glioblastoma. *J Biol Chem* 2011;286:15332-43.
14. Kawada M, Seno H, Kanda K, et al. Chitinase 3-like 1 promotes macrophage recruitment and angiogenesis in colorectal cancer. *Oncogene* 2012;31:3111-23.
15. Ferris FL 3rd, Wilkinson CP, Bird A, et al. Beckman Initiative for Macular Research Classification Committee. Clinical classification of age-related macular degeneration. *Ophthalmology* 2013;120:844-51.
16. Hageman GS, Luthert PJ, Victor Chong NH, Johnson LV,

- Anderson DH, Mullins RF. An integrated hypothesis that considers drusen as biomarkers of immune-mediated processes at the RPE-Bruch's membrane interface in aging and age-related macular degeneration. *Prog Retin Eye Res* 2001;20:705-32.
17. Chi ZL, Yoshida T, Lambris JD, Iwata T. Suppression of drusen formation by compstatin, a peptide inhibitor of complement C3 activation, on cynomolgus monkey with early-onset macular degeneration. *Adv Exp Med Biol* 2010;703:127-35.
18. Sarks JP, Sarks SH, Killingsworth MC. Evolution of soft drusen in age-related macular degeneration. *Eye (Lond)* 1994;8:269-83.
19. Loyet KM, Deforge LE, Katschke KJ Jr, et al. Activation of the alternative complement pathway in vitreous is controlled by genetics in age-related macular degeneration. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2012;53:6628-37.
20. Langmann T. Microglia activation in retinal degeneration. *J Leukoc Biol* 2007;81:1345-51.
21. Gupta N, Brown KE, Milam AH. Activated microglia in human retinitis pigmentosa, late-onset retinal degeneration, and age-related macular degeneration. *Exp Eye Res* 2003;76:463-71.
22. Kang EJ, Jung H, Woo OH, et al. YKL-40 expression could be a poor prognostic marker in the breast cancer tissue. *Tumour Biol* 2014;35:277-86.
23. Kinnunen K, Petrovski G, Moe MC, Berta A, Kaarniranta K. Molecular mechanisms of retinal pigment epithelium damage and development of age-related macular degeneration. *Acta Ophthalmol* 2012;90:299-309.
-