

# Kranial Sütürlerin Biyolojisi, Sütür Büyüme, Gelişme ve Kapanmasının Regülasyonu

## Biology of Cranial Sutures, Regulation of Suture Growth, Development and Closure

Zühtü ÖZBEK, Murat VURAL

Eskişehir Osmangazi Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Beyin ve Sinir Cerrahisi Anabilim Dalı, Eskişehir, Türkiye

### ÖZ

İnsan vücudunda kemik oluşumu intramembranöz ve endokondral kemikleşme olarak ikiye ayrılır. Kafa tabanı kemikleri endokondral kemikleşme ile oluşur. Kalvaryum ve yüz kemikleri ise intramembranöz olarak kemikleşir. Sütür hattı intramembranöz kemik oluşumu için merkezdir. Kafatasının büyümeye devam edebilmesi için bu merkezin ortasının kemikleşmeden kalması ve sütürü oluşturan karşılıklı kemik kenarlarının osteoblast oluşumu ile yeni kemik oluşumuna izin vermesi gerekir. Kranial sütür kompleksinde birbiriyle etkileşim sütürün regülasyonunu sağlayan dokular; dura mater, kalvaryal kemik plakalarının osteojenik kenarları, kranial sütürün mezenkimal dokusu ve perikranyumdur. Sütür büyüme ve kapanmasının moleküler regülasyonu ise transkripsiyon faktörleri, sitokinler, büyüme faktörü reseptörleri ve hücre dışı matriks moleküllerinin birbiriyle etkileşimiyle sağlanır.

**ANAHTAR SÖZCÜKLER:** Sütür, Kalvaryum, Endokondral, İnamembranöz, Ossifikasyon

### ABSTRACT

Bone formation in the human body is divided into intramembranous and endochondral ossification. The skull base bones are formed by endochondral ossification while the calvarium and facial bones are intramembranous ossification. The suture line is the center for intramembranous bone formation. In order to continue the growth of the skull, the middle section of this center must remain unossified and opposite edges of sutures must allow the formation of new bone by the osteoblasts. The tissues that interact with each other in the cranial suture complex to provide suture regulation are; dura mater, osteogenic edges of calvarial bone plates, mesenchymal tissue of cranial sac, and pericranium. Molecular regulation of suture growth and closure is achieved by interaction of transcription factors, cytokines, growth factor receptors and extracellular matrix molecules.

**KEYWORDS:** Suture, Calvarium, Enchondral, Intramembranous, Ossification

### ■ GİRİŞ

İnsan vücudunda kemik oluşumu intramembranöz ve endokondral kemikleşme olarak ikiye ayrılır. Endokondral kemikleşmede mezenkimal kök hücreler ilk önce kondrositlere diferansiyasyon olur, kondrositlerden bir kırkacak yapısı oluşur. Daha sonra bu kırkacak yapısı yerini yeni kemik oluşumuna bırakır.

İnamembranöz kemikleşmede ise, ara geçiş formu olan kırkacak formasyonu oluşumu yoktur, mezenkimal kök hücreleri direkt osteoblastlara farklılaşır, osteoblastlar da fonksiyonel olarak kemik dokuyu meydana getirir (3). Kafatası kemiklerinin çoğu intramembranöz, diğer iskelet sistemini oluşturan kemikler ise genellikle endokondral kemikleşir (2).



**Yazışma adresi:** Zühtü ÖZBEK  
**E-posta:** zuhtuozbek@gmail.com

Kafatası kemiklerinin nazal sinüsleri, ağız boşluğunu, farinks, yüzü oluşturan kısmına “visserokranium”, beyini çevreleyen kısmına “nörokranium” denir. Nörokranium da kendi arasında ikiye ayrılır; kafa tabanı kemikleri ve kalvaryum. Kafa tabanı kemikleri encondral kemikleşme ile oluşur ve bu kemikler arasındaki kartilajenöz eklemlere “sinkondrozis” denir. Kalvaryum ve yüz kemikleri ise intramembranöz kemikleşir (Tablo I).

İnsanlarda nörokraniumu çevreleyen kemik yapı; 2 adet frontal, 2 adet parietal, 2 adet temporal, 1 adet etmoid, 1 adet sfenoid ve 1 adet oksipital olmak üzere 9 kemiğin birleşmesi ile oluşur. Bu kemikler kafatası sütürleri olarak bilinen fibröz dokudan oluşan yüzeylerle birbirleriyle temas halindedir. Birden fazla sütürün birbiriyle birleştiği alana “fontanel” denir. İki parietal kemik arasında sagittal sütür, frontal ve parietal kemikler arasında koronal sütür, frontal kemikler arasında metopik sütür, parietal ve oksipital kemikler arasında lambdoid sütür, temporal, parietal ve sfenoid kemikler arasında skuamöz sütür yer alır. Sütür oluşumu bu kalvaryal kemiklerin birbirine yaklaşmasıyla başlar. Kafatası sütürleri ya komşu kemiklerin direkt birleşmesiyle (metopik ve sagittal) ya da komşu kemiklerin üst üste gelmesiyle (koronal ve lambdoid) oluşur (1).

Kranial sütürlerin oluşumunda; sütürü yapan karşılıklı iki kemiğin osteojenik kenarları, sütürün mezenkimal dokusu, altta dura mater ve üstte perikraniumun kompleks bir şekilde birlikte çalışması söz konusudur (4). Sütür kompleksinin bu dokuları, gelişme boyunca uygun sütür oluşumu veya açıklık sağlamak için birbirleriyle etkileşime girer. Sütürün

mezenkimal dokusunun ortasındaki hücreler kemik oluşumu sırasında farklılaşmazken, iki osteojenik kemik kenardaki hücreler osteoblastlara diferansiye olarak intramembranöz ossifikasyon sürecini başlatır (Şekil 1). Fonksiyonel açıdan sütür oluşumu ve gelişimi, altta yatan organ gelişimiyle yakın ilişkili ve eşzamanlı olmalıdır. Sütürün prematür füzyonu, kafatasının etkilenen sütüre dik olarak genişleyememesine ve bunun paralelinde kompensatuar büyümeye yol açar.

## ■ SÜTÜR BOYUNCA İNTRAMEMBRANÖZ KEMİK GELİŞİMİ ve SÜTÜR OLUŞUMU

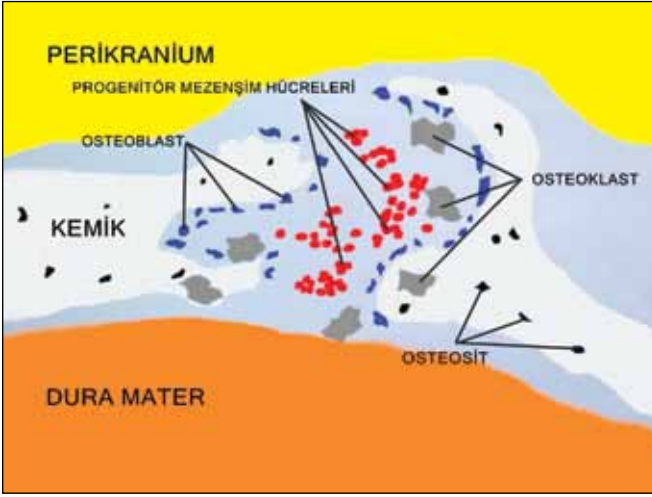
Sütür hattı intramembranöz kemik oluşumu için merkezdir. Kafatasının büyümeye devam edebilmesi için bu merkezin ortasının kemikleşmeden kalması, sütürü oluşturan karşılıklı kemik kenarlarının ise osteoblast oluşumu ile yeni kemik oluşumuna izin vermesi gerekir. Sütür boyunca yeni kemik oluşumu (osteogenezis) karşılıklı kemik kenarlarındaki hücrelerin önce yoğunlaşması, birleşmesi, çoğalması ve en sonunda osteoblastlara farklılaşmasıyla olur. Bu aşamaları regüle eden birçok büyüme ve transkripsiyon faktörleri bulunmaktadır.

### a) Hücresel Yoğunlaşma

Hücresel yoğunlaşma, mezenkimal türevli organların çoğunun morfogenezindeki ilk adımdır. Hücrelerin belirli bir yere göç etmesi ve daha sonra uyarılmasıyla hücresel yoğunlaşma başlar. Dağılmış hücreler toplanmaya başlar, hücre popülasyonu

**Tablo I:** Kafatasını Oluşturan Kemiklerin Ossifikasyon Özellikleri

	Ossifikasyon merkezi ve zamanı	Ossifikasyon tipi
<b>Frontal</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>8. haftada iki merkez (Orta hattın her iki yanında birer tane bulunan frontal çıkıntı)</li> <li>10. haftada sekonder iki merkez (Nazal kemiğin çatısında)</li> </ul>	<b>intramembranöz</b>
<b>Parietal</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>8. haftada iki merkez (Biri diğerine göre daha apikal yerleşimli)</li> </ul>	<b>intramembranöz</b>
<b>Oksipital</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Üst skuamöz kısım: 8. haftada iki merkez (Orta hattın her iki yanında birer tane)</li> <li>Alt skuamöz kısım: 7. haftada iki merkez</li> <li>Lateral kısımlar (2 adet): 8. haftada her biri için iki merkez</li> <li>Baziller kısım: 7. haftada bir merkez</li> </ul>	Üst skuamöz kısım: <b>intramembranöz</b> Alt skuamöz, lateral ve baziller kısımlar: <b>encondral</b>
<b>Sfenoid</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Presfenoidal kısım: 8 ve 9 haftada altı merkez (Her bir ala minörede birer çıkıntı, presfenoidal gövdede iki merkez, sfenoidal konkada iki merkez)</li> <li>Postsfenoidal kısım: 8. haftada sekiz merkez (Her iki ala majorun bazal kartilajında birer tane, her iki ala majorun üst kısmında birer tane, sella tursikada iki merkez, her bir medial pterigoid platede birer merkez, her bir lingulada birer merkez,</li> </ul>	Ala majör üst kısmı, hamulus dışında medial pterigoid plate, lateral pterigoid plate: <b>intramembranöz</b> Ala minör, ala majorun bazal kısmı ve sfenoidin gövdesi: <b>encondral</b>
<b>Temporal</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Skuamöz kısım: 8. haftada bir merkez</li> <li>Petromastoid kısım: 20-24. haftada on dört merkez</li> <li>Timpanik kısım: 12-16. haftada bir merkez</li> <li>Stiloid kısım: İki merkez, bir doğumdan önce ve biri doğumdan hemen sonra başlar</li> </ul>	Skuamöz ve timpanik kısım: <b>intramembranöz</b> Petromastoid ve stiloid kısım: <b>encondral</b>



**Şekil 1:** Kranial sütür kompleksi. Osteoblast, osteoklast ve osteoprogenitör hücrelerden oluşan mezenkimal doku ile osteojenik kemik kenarlarının etkileşimi. Ayrıca altta dura mater ve üstte perikranium bu komplekse katkıda bulunmaktadır.

genişler ve daha sonra kemikleşme türüne göre tek bir hücre tipine ayrılır; kondroblast veya osteoblast.

Hücrel yoğunlaşma lokasyona spesifik sinyallerle mezenkimal hücrelerin bir odakta toplanmasıyla başlar. Bu sinyallerin kaynağı ve doğası büyük oranda bilinmese de, komşu epitel den alınan uyarıların işleme başlatılabileceği bilinmektedir (5). Mezenkimal hücreler bu uyarılarla, uyarı gelen odaya doğru toplanmaya, bir arada kalmaya ve birleşmeye başlarlar. Syndecan, nöral hücreli adezyon molekülü (NCAM) ve nöral cadherin (N-cadherin) gibi çeşitli ekstraselüler matriks ve hücre yüzey moleküllerinin mezenkimal hücrelerin bu yoğunlaşmasında rol aldığı bilinmektedir (6). Hücre toplanması, agregasyonu ve toplanan hücrelerin sınıflarına ayrılmasında ekstraselüler faktör olan epimorfinin etkili olduğu da gösterilmiştir (7). Hücrel yoğunlaşma sürecinde yer alan diğer büyüme faktörleri de kemik morfogenetik proteinlerdir (BMP) (8).

### b) Hücrel Yoğunlaşmanın Sınırı, Boyutu ve Şeklinin Belirlenmesi

Hücrel yoğunlaşma ile etrafındaki doku arasındaki sınırın düzenlenmesinde etkili olan faktörler oluşacak olan kranial kemik ve sütür yapısının sınırı, boyutu ve şeklini belirler. Ephrin-Eph sinyali; hücre ayrışması, hücre hareketi ve kemikleşme sınırı oluşumunun kontrolünde önemlidir. Kalvaryumda nöral krest ile mezodermadan türetilen kemik ve sütür yapıları arasındaki sınırın kurulması ve sürdürülmesinde Ephrin-Eph sinyalinin etkili olduğu gösterilmiştir (9). Hox gen ailesi de mezenkimal hücrel yoğunlaşma evresinde kemikleşme zamanlamasını, yerini, boyutunu ve şeklini kontrol eden önemli yapılar (10). Heparan sülfat proteoglikanı olan syndecan 3, büyüme faktörleri için ortak reseptör olarak işlev gören hücre zarı bileşenidir, sitoplazmik alanlar yoluyla sinyal transdüksiyonunu aktive ederek hücre yoğunlaşmasının sınırının ve boyutunun düzenlenmesinde rol oynamaktadır (5).

### c) Hücre Adezyonu

Hücrelerin diğer hücrelerle ve hücrelerin etrafını çevreleyen matriks ile adezyonu yeni kemikleşme, sütür oluşumu ve sütür açıklığının korunmasında oldukça önemlidir. Cadherin'ler hücrelerarası kavşakta bulunan, hücrel iskelet oluşumunda öncü integral hücre zarı glikoproteinleridir.  $\alpha$ -katenin,  $\beta$ -katenin ve plakoglobin cadherinlerin yapısında bulunan mültiprotein komplekslerinde yer alır (18).  $\beta$ -katenin, Wnt büyüme faktörü sinyalini regüle eder, hücrelerin birbirine yaklaşmasına ve adezyonuna yardımcı olur. Hücre adezyonunun derecesi,  $\beta$ -katenin'in Wnt kaynaklı nükleer aktivitesi ile modüle edilir. Aktive olmuş  $\beta$ -katenin, Wnt sinyalizasyon eşiğini düşürür ve ne kadar hücrenin adezyona gideceğini belirler.

### d) Hücre Farklılaşması

Mezenkimal hücre yoğunlaşması kritik eşik boyutuna ulaştığında, hücre çoğalması ve adezyonu durur, hücrel farklılaşma başlar (19). Bunun için kemikleşme tipine göre kondrojenik veya osteoblastik kökeni oluşturmak üzere hücre farklılaşması için çeşitli yollar, mediatörler, reseptörler ve genler aktive olur.  $\beta$ -katenin yoluyla Wnt büyüme faktörü sinyali, osteoblast ve kondroblast farklılaşması için anahtar role sahiptir (20). Multipotent mezenkimal hücrelerinin (osteoblastik veya kondrojenik potansiyele sahip) bir prekürsör hücre olan osteoblastlara farklılaşması yüksek  $\beta$ -katenin düzeyleri ve transkripsiyon faktörleri (Runx2, Osterix) ile yakından ilişkilidir (21). Bunun aksine,  $\beta$ -katenin'in downregülasyonu ve transkripsiyon faktörleri Sox9 ve sonrasında Sox5 ve Sox6'nın upregülasyonu ile mezenkimal hücreler kondroblastlara farklılaşırlar (Şekil 2) (20).

### e) Osteoblastogenezis

Runx2, Osterix ve  $\beta$ -katenin osteoblastik progenitör hücrelerin osteoblastlara farklılaşması için hayati proteinlerdir (22). Öncelikle Runx2, multipotent mezenkimal hücrelerini, iskelet kaynaklı kondrosit/osteoblast hücrelerine yönlendirmede işlev görür. Bunu takiben, Runx2, Osterix ve  $\beta$ -katenin birlikte, hücreleri osteoblastik farklılaşmaya yönlendirir ve aynı zamanda bunların kondrositlere dönüşmesini engeller (Şekil 3). Buna ek olarak, Runx2'nin osteoblastların osteositlere terminal diferansiyasyonunu sınırlamada rol aldığı bilinmektedir ve böylece aktif osteoblast nüfusu korunmaktadır (23).

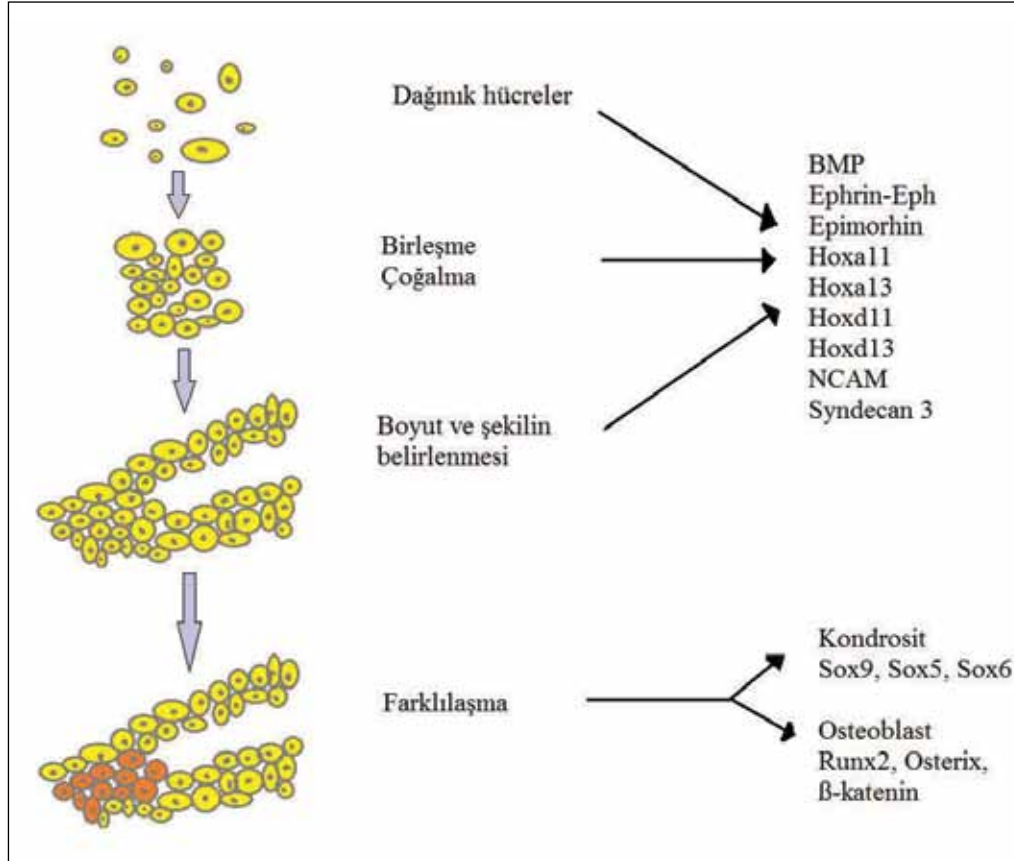
## ■ SÜTÜR BÜYÜME ve KAPANMASININ DOKUSAL REGÜLASYONU

Kranial sütür kompleksinde birbiriyle etkileşip sütürün geleceğini belirleyen dokular; sütürün altındaki dura mater, kalvaryal kemik plakalarının osteojenik kenarları, kranial sütürün mezenkimal dokusu ve üstte perikraniumdur (Şekil 4A-C).

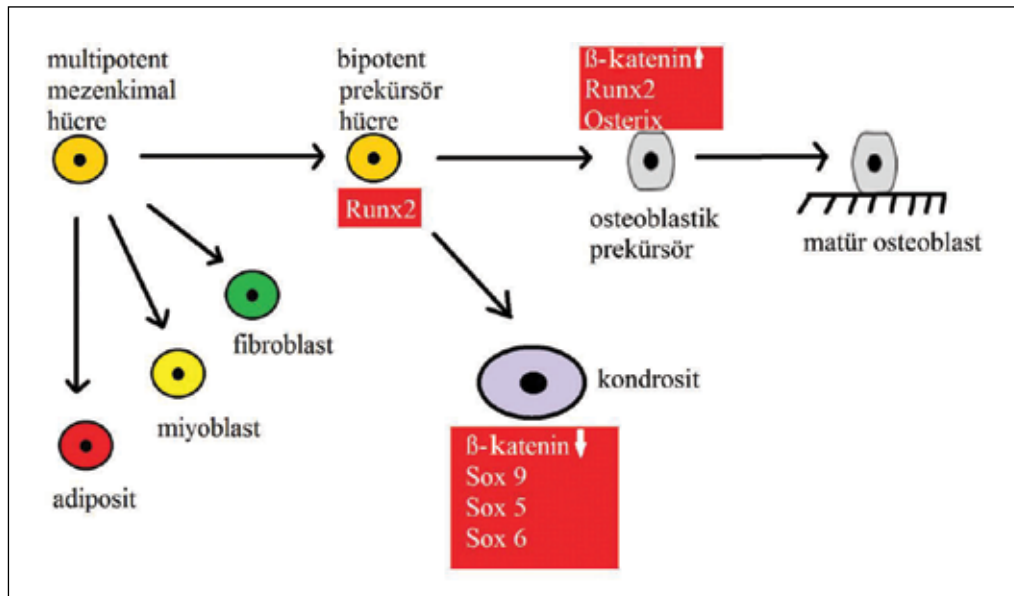
Birçok deneysel çalışma, dura materin kranial sütürler üzerinde potansiyel etkisi olduğunu göstermiştir. Koronal sütür, altındaki dura ile başka bir ratın kemik defektine transplante edildiğinde kemik defektinin açık kaldığı, dura matersiz transplante edildiğinde 3 hafta sonra kemiğin kapandığı gösterilmiştir (12). Yine yenidoğan ratlara metopik sütürün altına silikon bariyer konularak dura ile bağlantısı kesilmiş ve metopik sütürde kapanmanın geciktiği gösterilmiştir (24). Bir diğer deneysel çalışmada ise metopik ve sagittal sütür altındaki dura korunarak

strip şeklinde çıkarılmış, sagittal sütür metopik sütürün yerine gelecek şekilde 180 derece çevrilerek geri yerine konmuş, metopik sütürün açık kaldığı sagittal sütürün de kapandığı gösterilmiştir (24). Sonuç olarak dura mater hem sütür açıklığının korunmasında hem de sütürün kapanmasında kritik rol oynamaktadır (11,12).

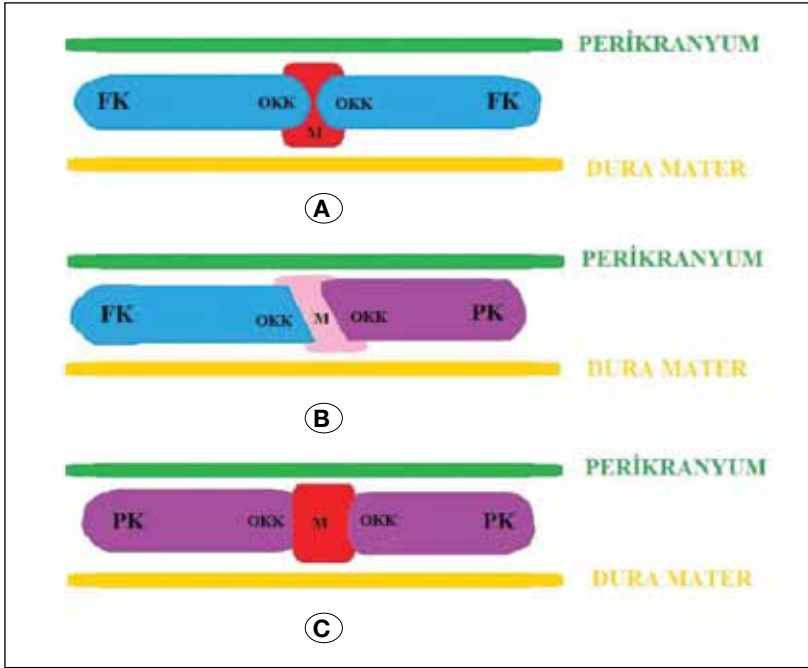
Kemik periostun sütür yapısını korumada etkileri de araştırılmıştır. Rat koronal sütürü periost tabakası çıkarılarak başka bir ratın kemik defektine transplante edilmiş, kemikleşmenin olmadığı, sütürün açık kaldığı gösterilmiştir (25). Dura materin aksine kemik periost tabakası sütür açıklığının korunmasında etkisiz bulunmuştur.



**Şekil 2:** Hüresel yoğunlaşma, adezyon ve farklılaşma. Mezenkimal hücreler uyarıcı sinyaller aldıktan sonra toplanmaya başlar. Hücre popülasyonu genişler ve şekil alır. Bu hücre kütleli merkezindeki hücreler daha sonra osteoblastlara veya kondroblastlara farklılaşır.



**Şekil 3:** Multipotent mezenkimal hücrelerden osteoblast farklılaşmasının kontrolü. Prekürsör hücreler Runx2'nin etkisiyle osteoblastlara veya kondrositlere dönüşür. Bunu takiben Runx2, artmış β-katenin ve Osterix'in kombine çalışması osteoblastik farklılaşma ile sonuçlanır. Azalmış β-kateninin seviyesi ve yükselmiş Sox9, Sox5 ve Sox6 seviyeleri ise kondrositik çoğalmaya neden olur.



**Şekil 4:** Kranial sütür kompleksinin yapısı. **A)** Metopik sütür, **B)** Koronal sütür, **C)** Sagittal sütür. Kranial sütür kompleksi altta dura mater, ortada sütür mezenkim dokusu ve osteojenik kemik kenarları, yukarıda perikraniumdan oluşur. Açık kalan koronal ve sagittal sütürde, sütür mezenkim dokusu kemikler arasında bir ara yüzey oluştururken kapanan metopik sütürde bu yapı yoktur. OKK: Osteojenik kemik kenarları, M: Sütür mezenkim dokusu, FK: Frontal kemik, PK: Parietal kemik.

## ■ SÜTÜR BÜYÜME ve KAPANMASININ MOLEKÜLER REGÜLASYONU

Kranial sütür füzyonu veya sütür açıklığının korunması, transkripsiyon faktörleri, sitokinler, büyüme faktörü reseptörleri ve hücre dışı matris moleküllerinin regülasyonu ile düzenlenmektedir. Kraniosinostoz sendromlarının çoğuna fibroblast büyüme faktörü reseptörü (FGFR)-1, FGFR-2 ve FGFR-3'ü kodlayan genlerdeki mutasyonların, TWIST ve MSX2 gibi transkripsiyon faktörlerindeki mutasyonların neden olduğu bilinmektedir.

Sütür matürasyonu ve osteoblast farklılaşması ile ilgili en bilinen sinyal yolağı, FGFR yolağıdır. FGFR-1, FGFR-2 ve FGFR-3'ün, Crouzon, Pfeiffer, Apert, Jackson-Weiss ve Muenke Sendromlarını içeren birçok kraniosinostoz formuyla yakın ilişkili olduğu gösterilmiştir. Tüm bu sendromların fenotipik olarak FGFR'de 3 nokta mutasyonu ile korele olduğu bilinmektedir. Bu tür mutasyonlar, reseptör aktivasyon seviyesini, ligand-reseptör afinitesini değiştirir; bu da prematür sütür kapanması ile sonuçlanır (13,14). Ayrıca osteoblast farklılaşması için gerekli olan transkripsiyon faktörü Runx2 geninin aşırı salınması FGFR yolağı aracılığıyla multisetürel kraniosinostozu yol açmaktadır (15).

Transforming growth faktör  $\beta$  (TGF  $\beta$ ) çeşitli hücreler üzerinde yer alan multipotansiyel sitokinlerden oluşan bir süper ailedir. Birçok deneysel çalışma, kranial sütür biyolojisinde TGF- $\beta$  sinyalizasyonunun yaygın şekilde etkilendiğine işaret etmektedir. TGF  $\beta$  izoformları hem sütür füzyonu sürecinde hem de sütür açıklığının korunmasında etkilidir. Sütür füzyonunda TGF  $\beta$ 3 reaktif olurken, TGF  $\beta$ 1 ve TGF  $\beta$ 2 salınmaya devam etmektedir. Bu olayın tam tersi sütür açıklığının korunmasında gerçekleşir, TGF  $\beta$ 3 aktive olur, TGF  $\beta$ 1 ve TGF  $\beta$ 2 baskılanır. TGF sinyalizasyonunda deneysel inaktivasyonun ciddi kalvaryal gelişme bozukluklarına neden olduğu gösterilmiştir (26). TGF  $\beta$  reseptör-2 (TGF  $\beta$  R2), dura mater ve kranial sütürler-

den salınmaktadır. TGF- $\beta$  R1 ve TGF  $\beta$  R2 mutasyonlarının, sendromik kraniosinostozlarda rol aldığı gösterilmiştir (16,28).

Kemik morfojenetik proteinleri (BMP), kemik oluşumu, iskelet şekillenmesi ve ekstremit gelişimi dahil birçok aşamada görevli TGF- $\beta$  süper ailesinin bir üyesidir. Kranial sütürlerin biyolojisi ile ilgili kritik rolü olduğu da bilinmektedir. BMP -2 ve BMP-4'ün kranial sütürlerin osteojenik kemik kenarlarından, BMP-4'ün ek olarak sütür mezenkimal dokusu ve dura materden salındığı bilinmektedir (16). TGF  $\beta$  ve BMP'ler osteoblastlar üzerinden sütür formasyonunu etkiler, TGF  $\beta$ 3 ve BMP3 salınımı sütürlerin açık kalmasıyla ilişkilidir.

Transkripsiyon faktörlerinin mutasyonları da, sendromik kraniosinostozlarla doğrudan ilişkilidir. Kraniosinostozla ilişkili en bilinen transkripsiyon faktörü MSX2'dir. MSX2 osteoblast farklılaşmasında önemli geçiş proteinlerinden biridir. Moleküler genetik çalışmalar MSX2'nin, normal sütür kapanması ve kafatası mineralizasyonu için gerekliliğini ortaya koymuştur (29).

TWIST proteinleri de, helezon yapıya sahip kraniosinostozla ilişkili bir diğer transkripsiyon faktörüdür. TWIST'deki mutasyonların Saethre-Chatzen sendromuna neden olduğu bilinmektedir (24). TWIST koronal sütürün santralinde mezenkim dokusunda yer alır. Hücre kültürü deneylerinden elde edilen veriler, TWIST1'in kemik hücre farklılaşmasının başlatılmasında merkezi bir rol oynayarak osteoblast çoğalması ve farklılaşmasının düzenlenmesinde görev aldığını göstermektedir (29). Buna ek olarak, TWIST ve FGF'nin osteoblast farklılaşması ve kalvaryal kemik oluşumunda aynı sinyal ağına entegre oldukları bilinmektedir (27).

Sütür stabilizasyonu, karşılıklı kemik uçlarında osteoblast ve osteoklastların ortak çalışmasıyla sağlanır. Osteoklastogenesis ve osteoklastlarının esas düzenleyicileri RANK ve uyarılmış aktif formu TRAF6'dır. RANK, TNF sinyalizasyon kaskadında

yer alan bir reseptördür, osteoblastlar tarafından osteoklast gelişimini ve farklılaşmasını modüle eder. RANK reseptör eksikliği olan farelerde osteoklast eksikliği, osteopetrozis ve kafatasında büyüme geriliği olduğu gösterilmiştir (17).

## ■ KAYNAKLAR

1. Cohen MM: Sutural biology and the correlates of craniosynostosis. *Am J Med Genet* 47(5):581-616, 1993
2. Cottrill CP, Archer CW, Wolpert L: Cell sorting and chondrogenic aggregate formation in micromass culture. *Dev Biol* 122:503-515, 1987
3. Delezoide AL, Benoist Lasselin C, Legeai Mallet L: Spatiotemporal expression of FGFR 1, 2 and 3 genes during human embryo-fetal ossification. *Mech Dev* 77(1):19-30, 1998
4. Fujimaki R, Toyama Y, Hozumi N, Tezuka K: Involvement of Notch signaling in initiation of prechondrogenic condensation and nodule formation in limb bud micromass cultures. *J Bone Miner Metab* 24: 191-198, 2006
5. Greives MR, Odessey EA, Waggoner DJ: RUNX2 quadruplication: Additional evidence toward a new form of syndromic craniosynostosis. *J Craniofac Surg* 24(1):126-129, 2013
6. Hall BK, Miyake T: All for one and one for all: Condensations and the initiation of skeletal development. *Bioessays* 22: 138-147, 2000
7. Hall BK, Miyake T: Divide, accumulate, differentiate: Cell condensation in skeletal development revisited. *Int J Dev Biol* 39: 881-893, 1995
8. Hartmann C: A Wnt canon orchestrating osteoblastogenesis. *Trends Cell Biol* 16: 151-158, 2006
9. Ito Y, Yeo JY, Chytil A: Conditional inactivation of Tgfb2 in cranial neural crest causes cleft palate and calvaria defects. *Development* 130: 5269, 2003
10. Kanatani N, Fujita T, Fukuyama R, Liu W, Yoshida CA, Moriishi T, Yamana K, Miyazaki T, Toyosawa S, Komori T: Cbfbeta regulates Runx2 function isoform-dependently in postnatal bone development. *Dev Biol* 296:48-61, 2006
11. Kim N, Odgren PR, Kim DK, Marks SC, Choi Y: Diverse roles of the tumor necrosis factor family member TRANCE in skeletal physiology revealed by TRANCE deficiency and partial rescue by a lymphocyte-expressed TRANCE transgene. *Proc Natl Acad* 97(20):10905-10910, 2000
12. Kobayashi T, Kronenberg H: Mini review: Transcriptional regulation in development of bone. *Endocrinology* 146:1012-1017, 2005
13. Lenton KA, Nacamuli RP, Wan DC, Helms JA, Longaker MT: Cranial suture biology. *Curr Top Dev Biol* 66:287, 2005
14. Loeys BL, Chen J, Neptune ER: A syndrome of altered cardiovascular, craniofacial, neurocognitive and skeletal development caused by mutations in TGFBR1 or TGFBR2. *Nat Genet* 37: 275, 2005
15. Merrill AE, Bochukova EG, Brugger SM, Ishii M, Pilz DT, Wall SA, Lyons KM, Wilkie AO, Maxson RE Jr: Cell mixing at a neural crest-mesoderm boundary and deficient ephrin-Eph signaling in the pathogenesis of craniosynostosis. *Hum Mol Genet* 15:1319-1328, 2006
16. Müftüoğlu S, Kaymaz F, Pergin A: Netter Temel Histoloji. Ankara: Güneş Tıp Kitabevi, 2009:139-141
17. Nakashima K, Zhou X, Kunkel G, Zhang Z, Deng JM, Behringer RR, de Crombrughe B: The novel zinc finger-containing transcription factor osterix is required for osteoblast differentiation and bone formation. *Cell* 108: 17-29, 2002
18. Oka Y, Sato Y, Tsuda H, Hanaoka K, Hirai Y, Takahashi Y: Epimorphin acts extracellularly to promote cell sorting and aggregation during the condensation of vertebral cartilage. *Dev Biol* 291:25-37, 2006
19. Opperman LA, Nolen AA, Ogle RC: TGF-beta 1, TGF-beta 2, and TGF-beta 3 exhibit distinct patterns of expression during cranial suture formation and obliteration in vivo and in vitro. *J Bone Min Res* 12(3):301-310, 1997
20. Opperman LA, Persing JA, Sheen R, Ogle RC: In the absence of periosteum, transplanted fetal and neonatal rat coronal sutures resist osseous obliteration. *J Craniofac Surg* 5:327, 1994
21. Opperman LA, Sweeney TM, Redmon J, Persing JA, Ogle RC: Tissue interactions with underlying dura mater inhibit osseous obliteration of developing cranial sutures. *Dev Dyn* 198(4): 312-322, 1993
22. Rice DPC. Craniofacial anomalies: From development to molecular pathogenesis. *Curr Mol Med* 5:699, 2005
23. Stadler HS, Higgins KM, Capecchi MR: Loss of Eph-receptor expression correlates with loss of cell adhesion and chondrogenic capacity in Hoxa13 mutant limbs. *Development* 128: 4177-4188, 2001
24. Stains JP, Civitelli R: Cell-cell interactions in regulating osteogenesis and osteoblast function. *Birth Defects Res C Embryo Today* 75:72-80, 2005
25. Slater BJ, Kwan MD, Gupta DM, Lee JK, Longaker MT: The role of regional posterior frontal dura mater in the overlying suture morphology. *Plast Reconstr Surg* 123(2):463-469, 2009
26. Slater BJ, Lenton KA, Kwan MD, Gupta DM, Wan DC, Longaker MT: Cranial sutures: A brief review. *Plast Reconstr Surg* 121(4):170-178, 2008
27. Wilkie AOM, Patey SJ, Kan SH, van den Ouweland AMW, Hamel BCJ: FGFs, their receptors, and human limb malformations: Clinical and molecular correlations. *Am J Med Genet* 112(3):266-278, 2002
28. Yıldırım A, Tunik S, Çetin Ç, Akkuş M: Osteogenezde fibroblast büyüme faktörleri (Fbf) ve kemik morfogenetik proteinlerin (Kmp) rolü. *İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi* 16 (2):135-140, 2009
29. Yoon WJ, Cho YD, Cho KH, Woo KM, Baek JH, Cho JY, Kim GS, Ryoo HM: The Boston-type craniosynostosis mutation MSX2 (P148H) results in enhanced susceptibility of MSX2 to ubiquitin-dependent degradation. *J Biol Chem* 283(47):32751-32761, 2008