

Tiroit nodüllerinin ince iğne aspirasyon biyopsilerinde iğne çapının tanısal yeterlilik üzerine etkisi

Effect of needle size on the diagnostic adequacy in fine needle aspiration of thyroid nodules

Ramazan ASLANER¹, Hilal řAHİN¹, Murat řAHİN¹, Dudu SOLAKOğLU KAHRAMAN², Nuri ERDOđAN¹

¹Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Radyoloji Kliniği, İzmir

²Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Patoloji Laboratuvarı, İzmir

ÖZET

Amaç: Tiroit nodüllerinin ince iğne aspirasyon biyopsisinde iğne çapının spesimen yeterliliği üzerindeki etkisini değerlendirmek.

Yöntemler: Kurumumuzun geçmişinde tiroit nodüllerinin ince iğne aspirasyon biyopsisi için 21 G'den 25 G'ye kadar değişen farklı iğne çapları kullanılmıştır. Bu çalışmada, yaş ve cinsiyet denkliği sağlanan iki grup hastada biyopsi yeterliliği oranları araştırılmıştır. Gruplar aynı radyolog tarafından ve aynı teknik kullanarak (nodüllerden 4-5 iğne geçişi yapmak suretiyle), ancak her bir grupta farklı iğne çapları kullanılan (21 G veya 25 G) hastalardan oluşmaktaydı. Çalışmaya apı 1 cm'yi aşan solid veya solid bileşeni bulunan nodüller dâhil edildi. Kistik içerik aspirasyonu olan nodüller çalışma dışı bırakıldı.

Bulgular: İstatistiksel analiz sonucunda kalın iğnelerle yapılan biyopsilerde spesimen yeterliliği oranı belirgin olarak (p=0,002) yüksek bulundu. Bu oran 21 G grubunda %22,5, 25 G grubunda %40,7 idi.

Sonuç: Bildiğimiz kadarıyla bu çalışma tiroit nodüllerinin ince iğne aspirasyon biyopsisinde iğne çapının spesimen yeterliliği üzerindeki etkisini değerlendiren ilk çalışmadır. Sonuçlar tartışılmış, 25 G iğnelerle yapılan biyopsi sonularının iyileştirilmesine yönelik öneriler sunulmuştur.

Anahtar kelimeler: İİAB, tiroit nodülleri, MNG

ABSTRACT

Objective: To evaluate the effect of needle size on diagnostic adequacy of the specimens in fine needle aspiration of thyroid nodules.

Methods: In our institution, various needle sizes have been used in fine needle aspiration of thyroid nodules, ranging from 21 G to 25 G. In this study, we have retrospectively compared the adequacy rates of biopsy specimens in two age-and-sex matched groups of patients. The groups consisted of patients in whom the specimens were collected by the same radiologist, using the same biopsy technique (4-5-core biopsies), however with different needle sizes (21 G or 25 G) in each group. Only the solid nodules or nodules with solid component, with diameters exceeding 1 cm were included in the study. Aspirates with cystic content were not included in the analyses.

Results: Statistical analysis revealed that rates of specimen adequacy were significantly higher (p=0.002) in biopsies performed with larger (25 G) needles (22.5% vs. 40.7% in 21 G and 25 G groups, respectively).

Conclusion: To our knowledge, this is the first study to show that needle size may have an impact on the adequacy rates of the specimens in fine needle aspiration of thyroid nodules. Results are discussed with suggestions to improve the biopsy results performed with 25 G needles.

Key words: FNAB, thyroid nodules, MNG

Alındığı tarih: 24.02.2015

Kabul tarihi: 20.03.2015

Yazışma adresi: Ass. Ramazan Aslaner, Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Radyoloji Kliniği, İzmir

e-mail: draslaner.rad@gmail.com

GİRİŐ

Tiroit nodüllerinin genel toplumdaki prevalansı %4-%7 arasındadır ⁽¹⁾. Tiroit nodüllerinin ince iğne aspirasyon biyopsisi (TNİİAB) maligniteyi doğru tespit etmedeki başarısına rağmen, yetersiz örnekleme oranı çoğu zaman yüksektir ve bazı çalışmalarda %20 oranını aşmaktadır ⁽²⁾. Bu durum biyopsi yinelenmelerine, hasta anksiyetesinin artmasına ve gereksiz cerrahi girişimlere neden olmaktadır. Doğruluk oranını artırmak için çeşitli uygulamalar vardır. Bunlar kılavuz olarak palpasyon yerine ultrasonografi (USG) kullanımı, iğne çapının artırılması, lezyondan geçiş sayısının artırılması, yerinde (on site) sitopatolojik değerlendirme, sitolojik preparatların hazırlanma yöntemlerini ve patoloğun raporlama yöntemini değiştirmek gibi uygulamalardır ⁽³⁾.

Amerika Birleşik Devletlerindeki Ulusal Kanser Enstitüsü (National Cancer Institute), hücreden fakir ve tatmin edici olmayan örnekleme oranlarını azaltmak için 22 -27 G kalınlığındaki iğnelerle lezyonu 2 ila 5 kez geçerek yapılan uygulamayı önermektedir ⁽⁴⁾. Ayrıca uygulayıcı ile sitopatolog arasında etkin bir iş birliği sağlanmasını ve yerinde değerlendirilen preparatlarla uygulamanın optimize edilmesini önermektedir. USG' nin işlemde rehber olarak kullanılması kaçınılmazdır. Diğer taraftan patolog tarafından yerinde değerlendirme yapılması konusu hâlâ tartışmalıdır ⁽⁵⁾. İğnenin doku içersindeki hareket sayısı, işlem anında aspirasyon yapılıp yapılmaması gibi konularda ise bir kurumdan diğerine değişen uygulamalar mevcuttur ⁽²⁾. Bu nedenlerden dolayı TNİİAB tekniği dünya çapında standardize olmuş bir uygulama değildir.

Bu çalışmada, iki farklı iğne kalınlığı kullanarak yapılan TNİİAB'lerde spesimen yeterliliği oranlarını retrospektif olarak kıyasladık. Amacımız iğne kalınlığının spesimen yeterliliği üzerindeki etkisini araştırmaktır. Bu amaçla hastanemiz kayıtlarında bulunan veriyi kullandık. Kurumumuzda TNİİAB'ler uzun bir süre en kolay temin edilebilen 21 G (yeşil uçlu) iğnelerle sürdürülmüştür. Belirli bir tarihten sonra iğne kalınlığı literatürde tanımlanan sınırlar (22 G-27 G)

arasına çekilmiş ve 25 G iğnelerle (turuncu uçlu) sürdürülmüştür. Her ne kadar literatür bu aralığı önerse de klinik tecrübemiz daha ince iğne kullanmanın tanısasal yeterliliği azalttığı yönündedir. Çalışmamız bu ön kanaati sorgulama amacını gütmektedir.

GEREÇ ve YÖNTEM

Çalışmamız İzmir Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nde Ocak 2012 ve şubat 2013 tarihleri arasında klinisyenler tarafından TNİİAB için radyoloji kliniğine gönderilen 252 hastayı kapsamaktadır.

Hasta Grupları ve Demografik Özellikleri

Araştırmada 21 G (yeşil uçlu) ve 25 G (turuncu uçlu) iğnelerle biyopsi yapılan hastalar olmak üzere iki grup oluşturuldu (Bundan sonra 21 G ve 25 G grubu olarak adlandırılacaktır). Gruplar farklı zaman dilimleri içinde biyopsi yapılmış farklı hastalardan oluşmaktaydı. Hastaların seçiminde aşağıdaki kriterler göz önüne alındı:

1. Aynı kişinin (Dr. NE) yaptığı

2. Aynı biyopsi tekniğini kullanarak (ultrason eşliğinde, lezyon içinde farklı yönlere doğru 4-5 geçiş yaparak) biyopsi yaptığı hastalar seçildi.

Toplam 40 erkek ve 212 kadın hastada 252 tiroit nodülü değerlendirilmiştir. 21 G grubunda 129 hasta (%51,2), 25 G grubunda 123 hasta (%48,8) bulunmaktadır. Her iki grup birlikte değerlendirildiğinde (n=252) hastalarımızın yaşları 11 ila 76 yıl aralığında değişmekteydi. 21 G ve 25 G gruplarında hastaların yaş ve cinsiyet dağılımları "Bulgular" kısmında daha ayrıntılı olarak ele alınmaktadır.

Biyopsi Tekniği

Bütün biyopsiler aynı radyolog tarafından yapıldı (Dr. NE). Önce hastalara aydınlatılmış onam çalışması yapıldı. Biyopsi işlemine onay veren hastalar inceleme masasına alındı. İşlem Toshiba Nemio Doppler USG cihazı (XG SSA 580A, Toshiba Medical Systems, Tochigi-Ken, Japan) ve 7,5 MHz lineer prob kullanarak yürütüldü. Hastanın birden fazla

nodülü var ise en büyüğü ve malignite yönünden en şüphelisi (hipoekoik, mikrokalsifikasyon içeren, kenarları düzensiz veya longitudinal eksenini transvers ekseninden geniş nodül) seçildi. Önce biyopsi yapılacak deri yüzeyi ve görüntülemeyi sağlayacak olan USG probu povidone-iodine solusyonuyla sterilize edildi. Lokal anestezi kullanılmadı. 21 G veya 25 G kalınlığındaki iğneler USG görüntüsü eşliğinde nodül içine tatbik edilerek nodül içinde iğnenin 4-5 kez ileri geri kareket ettirilerek nodülü geçmesi sağlandı. Hiçbir hastada iğne geçişi dördün altına inmedi veya beşin üzerine çıkmadı. İğneye eşlik eden enjektör haznesinin büyüklüğü değişmekteydi. Olgularda hazneye uygulanan negatif basınç radyoloğun kendi eliyle ürettiği, standart olmayan basınçtı. Otomatik biyopsi cihazı kullanılmadı. İşlemden sonra biyopsi örnekleri direkt olarak cam şeritlerin üzerine yayılarak havayla kurutuldu. Hastalar işlemten 10 dk. sonra olası komplikasyonları dışlamak için kontrol USG ile değerlendirildi. Bütün örnekler patoloji birimine gönderilerek çalışmaya kör patologlar tarafından değerlendirilmekteydi.

Çalışmaya Dahil Edilme Kriterleri

Çalışma hastanede bulunan patoloji kliniğinin arşiv kayıtları üzerinden gerçekleştirildi. Arşiv kayıtlarının çalışmaya dâhil edilme kriterleri aşağıdaki gibidir:

1. Çapı 1 cm'yi aşan nodüllerden
2. Solid bileşeni bulunan (solid bileşenden alınmış olan)
3. Tanısal olarak yeterli/yetersiz ifadeleri konusunda kesinlik taşıyan patoloji raporları değerlendirilmeye alındı.

Çalışmaya Dahil Edilmeme Kriterleri

Arşiv kayıtlarının çalışmaya dahil edilmeme kriterleri aşağıdaki gibidir:

1. Tanısal olarak yeterli/yetersiz ifadeleri konusunda kesinliğe sahip olmayan patoloji raporları
2. Çapı 1 cm'nin altında olan ve saf kist sıvısı aspire edilen (solid bileşeni olmayan) nodüller değerlendirme dışı bırakılmıştır. Bu lezyonlarda kurumu-

muzdaki uygulama sıvı içeriğini enjektör içinde patoloji bölümüne göndermektir.

Tanısal Yeterlilik Kriterleri

Raporlarda kriter olarak tanısal bilgi değil, tanısal yeterlilik gözetildi. Tanısal yeterlilik kriterleri aşağıdaki gibidir. Tanımlanan kriterlerden herhangi birinin olmaması hâlinde örnek yetersiz olarak kabul edilmiştir.

1. Bütün slaytlarda her grupta en az 10 hücre olan 6 grup foliküler hücrenin varlığı
2. Sayısına bakılmaksızın belirgin sitolojik atipisi olan foliküler hücreler
3. Sayısına bakılmaksızın çok sayıda enflamatuvar hücre görülmesi
4. Foliküler hücrelerin sayısına bakılmaksızın yoğun ve kalın kolloid varlığı.

İstatistiksel Analiz

Tanısal yeterliliğin varlığı dikotom değişken olarak sınıflandırılmıştır. İki farklı grupta (21 G ve 25 G) elde edilen dikotom değişkenlerin kıyaslanmasına yönelik ki-kare testi uygulanmıştır. İstatistiksel anlamlılık düzeyi olarak %5'in altı seçilmiştir ($p < 0.05$).

BULGULAR

Çalışmamızda buluna hastalara ait demografik bulgular (yaş, cinsiyet) ve yetersiz histopatolojik tanı oranları Tablo 2'de sunulmuştur. Buna göre:

1. 21 G grubunda 129 hasta (%51,2), 25 G grubunda 123 hasta (%48,8) bulunmaktadır.
2. Her iki grup birlikte değerlendirildiğinde ($n=252$) hastalarımızın yaşları 11 ila 76 yıl aralığında değişmekteydi. Yaş ortalamaları 21 G ve 25 G gruplarında sırasıyla $49,3 \pm 14,6$ ve $51,2 \pm 14,1$ yıldır. İstatistiksel analiz ile gruplar arasında yaş itibarıyla farklılık saptanmadı ($p > 0,05$).
3. Her iki grupta da hastaların çoğu kadındır (Tablo 1). Gruplar arasında cinsiyet dağılımı açısından fark saptanmadı ($p > 0,05$).
4. Toplam 79 olguda elde edilen örneklerin (%31,3) histopatolojik açıdan yetersiz olduğu görül-

Tablo 1. Çalışmamızda bulunan olguların istatistiksel analizi.

Gruplar	Olgu Sayısı	Yaş (yıl)	Cinsiyet	Yetersiz Tanı
21 G	129 (%51,2)	49,3±14,6	108 kadın; 21 erkek	29 (%22,5)
25 G	123 (%48,8)	51,2±14,1	104 kadın; 19 erkek	50 (%40,7)
Anlamlılık	$p>0,05$	$p>0,05$	$p>0,05$	$p=0,002$

dü. Bu oran 21 G grubunda %22,5 (29 olgu), 25 G grubunda %40,7 idi (50 olgu). ki-kare analizinde yetersiz tanı oranları arasında anlamlı bir farklılık bulundu ($p=0,002$). Yalnızca kadınları içeren 21 G ve 25 G gruplarında da anlamlı farklılık olmasına rağmen, anlamlılık değeri göreceli olarak daha yüksekti ($p=0,011$). Hastaların yaşı ile yetersiz tanı oranı arasında ilişki saptanmadı.

TARTIŞMA

Biyopsiyi uygulayan kişinin spesimen yeterliliğini sağlamak ve deneyimli kurumlardaki yetersizlik oranına ulaşmak için akla gelebilecek yöntemler şunlardır:

1. İğne çapının artırılması
2. Lezyondan geçiş sayısının artırılması
3. Enjektör haznesine uygulanacak negatif basınç yüksek tutulması veya standardize edilmesi için biyopsi cihazları kullanılması
4. Yerinde sitopatolojik değerlendirme için patolojla iş birliği yapılması.

İğne çapının ve lezyondan geçiş sayısının artırmak kanama ve diğer komplikasyonları artmasına neden olabilir. Bununla birlikte, bu çalışmaya yönelik literatür bilgileri toplarken bu etkenlerin çeşitli komplikasyonları artırdığına yönelik bilgiye ulaşmak olası olmamıştır. Bunun nedeni olasılıkla -çalışmamızda olduğu gibi- komplikasyon oranlarının çok düşük olması (istatistiksel kıyaslama için büyük seriler gerekmesi) ve küçük kanamaların kantifiye edilmesindeki güçlülüdür. Tecrübemiz, özellikle iğne çapının artırılmasının (21 G ile yapılan işlemlerde) kanama komplikasyonunu artırdığı yönündedir.

Literatürde enjektör haznesine uygulanacak yardımcı biyopsi cihazlarının biyopsi etkinliğini artırdığına dair yayınlar mevcuttur (6-8). Ancak, bu tür cihazların uygulanması evrensel olarak kabul görmüş ve

etkinliği kanıtlanmış değildir. Kurumumuzda bu tür bir cihaz bulunmamaktadır.

Biyopsi etkinliğini artırabilecek bir başka kurumsal önlem patoloğun spesimeni yerinde (on site) değerlendirmesidir. Kurumumuzda iş yoğunluğu nedeniyle patoloğun işleme eşlik etmesi olanağı yoktur. Olsaydı bile bu uygulamanın getireceği yarar bilimsel olarak tartışmalıdır (5).

Bu çalışmada yukardaki etkenlerden yalnızca biri olan iğne kalınlığının tanısal yeterlilik üzerine etkisi iki ayrı hasta grubunda 21 G ile 25 G iğneler kullanılarak kıyaslanmış ve 25 G kalınlığındaki iğnenin tanısal olarak yetersiz sonuç üretme oranı daha yüksek bulunmuştur. Literatürde iğne çapı ile tanısal yeterlilik arasındaki ilişkiyi araştıran çalışmalar sınırlıdır. Tangpricha ve ark. (9) 21 G ile 25 G iğneyi kıyasladıkları çalışmalarında, 21 G iğne ile hücre miktarında artış elde etmişlerdir. Ancak, hücre miktarındaki artış tanısal yeterlilik anlamına gelmeyebilir. Hanbidge ve ark. (11) da 23 G ve 27 G iğneleri kıyaslayan çalışmalarında, benzer bir biçimde iğneler arasında fark bulmamışlardır. İnci ve ark. (12), iğne büyüklüğünün yanı sıra nodüllerin sonografik özelliklerini de araştırmıştır. Bu çalışmada, bir biyopsi cihazı ve 20, 22 ve 24 G'lik iğneler kullanılmıştır. Farklı iğne büyüklükleri kullanıldığında tanısal yeterlilik istatistiksel olarak aynı bulunmuştur. Sonografik özellikler arasında bulunan nodülün heterojen ekoda olması, yetersiz materyal olasılığını artırmaktadır. Bunun nedeni heterojen nodüllerin daha fazla fibrotik, hemorajik ve nekrotik bileşenler içermesi olabilir. Bu çalışmada nodül büyüklüğünün tanısal yeterlilik üzerinde etkisi bulunmamıştır. Buna karşılık Değirmenci ve ark.'nın (10) çalışmasında, heterojen eko, kanlanma derecesi ve büyüklük dahil sonografik özelliklerin tanısal yeterlilik üzerinde etkisi bulunmamıştır. Yirmi, 22 ve 24 G iğnelerin kendi aralarında kıyaslanmasında istatistiksel fark yoktur. Bununla birlikte, standart bir aspirasyon basıncı uygulayan cihaz kullanımı da yoktur.

Bu çalışmaların gerek birbiriyle gerekse bizim çalışmamızla kıyaslanmasında sorunlar mevcuttur. Şöyle ki:

1. Çalışmalarda tümünde standart bir aspirasyon basıncını sağlayacak cihaz kullanılmamıştır. Oysa aspirasyon basıncının önemi Haseler ve ark.'nın⁽⁶⁾ bir çalışmasında vurgulanmıştır.

2. Her çalışmada lezyondan iğne ile geçiş sayıları farklıdır.

3. Bazı çalışmalarda biyopsi alan kişi sayısı birden fazladır. Bu durum uygulamada standardizasyon şüphesi yaratmaktadır.

4. Nodülün sonografik özellikleri her çalışmada vurgulanmamıştır. Kistik nodüllerin yeterlilik üzerinde etkisi olacağı bellidir, ancak solid nodüllere ait sonografik özelliklerin etkisi -yukardaki literatür özetinden anlaşılabilirliği üzere- bilinmemektedir.

5. Patoloğun etkisi (değerlendiren kişilerin sayısı ve tecrübesi) standart değildir.

Bu bilgiler ışığında kendi çalışmamıza göz atacak olursak çalışmanın en önemli sınırlılığı spesimen yeterliliğini değerlendiren patoloğların çok sayıda ve tecrübelerinin farklı olmasıdır. Ancak, her iki grupta hasta sayılarını fazla olması nedeniyle patoloji laboratuvarının tecrübeli veya tecrübesiz bütün uzman doktorlardan oluşan tek bir gövdeden oluştuğu varsayılarak sonuçların kıyaslanması yoluna gidilebilir. Bu değişkenin kontrol edilmesi güçlük taşımaktadır, yüzlerce hastanın hepsini aynı koşullarda değerlendirebilecek tecrübeli bir uzman doktorla çalışma olanağı kısıtlıdır. Bir başka kısıtlılık da çalışmamızda aspirasyon basıncını yüksek tutacak bir cihaz bulunmamasıdır. Bu uygulamanın evrensel olmadığı düşünülerek bu etken ihmal edilmiştir.

Daha ince iğnelerle yapılan biyopsilerde spesimen yeterliliği düşük bulunduğuna göre biyopsi etkinliğini artırmak için ne yapılabilir? İlk akla gelen kalın iğne kullanımı ise de bu iğnelerle komplikasyon oranını ve hasta rahatsızlığını artırma olasılığı vardır. Diğer bir olasılık lezyondan geçiş sayısını artırmaktır: Bize göre iğne çapının hücresel yeterlilikle ilişkisi basit bir hesaplama dayandırılabilir. İğne çapı için uluslararası standart olan Gauge sistemine göre 25 G iğne için normal duvarlı iğnenin iç çapı 0,260 mm, 21 G iğne için normal duvarlı iğnenin iç çapı ise 0,514 mm'dir⁽¹³⁾. Buna göre çap oranı: 0,50'dir.

Çalışmamızda kullanılan 25 G iğnenin uzunluğu 20 veya 25 mm, 21 G iğnenin uzunluğu ise 38 mm'dir. İğnenin 1 cm çaplı bir nodülü tamamen geçtiğini ve aspirasyon basıncının yeteri kadar yüksek olduğunu varsayalım. Bu durumda aspire edilen dokunun hacim olarak değeri,

$$25 \text{ G için normal duvarlı iğne için } 0.260 \text{ mm} \times 10 \text{ mm} = 2,6 \text{ mm}^2,$$

$$21 \text{ G için normal duvarlı iğne için } 0.514 \text{ mm} \times 10 \text{ mm} = 5,1 \text{ mm}^2$$

olacaktır. Yani 21 G iğne ile alınan biyopside aynı doku miktarına ulaşmak için normalden yaklaşık iki kat daha fazla geçiş yapmak gerekmektedir. Bu hesaplamada aspirasyonda kullanılan negatif basıncın etkisi araştırılmamıştır. Ayrıca aspire edilen doku miktarı tanısal yeterlilikle korelasyon göstermeyebilir.

Yukardaki mantığa dayanarak hastanemizde 25 G iğne kullanımı ile oluşan tanısal yetersizlik sorununu aşmak için daha kalın iğne kullanma yoluna gidilmemiştir. Bunu nedeni kalın (yeşil uçlu, 21 G) iğnelerle kanama komplikasyonunun daha sık olduğuna dair ampirik gözlemdir. Aslında TNİİAB sonrası oluşan kanamalar minimaldir ve yaşamı tehdit edici nitelikte değildir. Ancak işlem sonrası USG kontrolünde kanamanın saptanması hastaya ayıracak zamanı belirgin bir şekilde uzatmaktadır. Bunun nedeni radyoloğun kanamanın durduğunu görmeden hastayı eve göndermek istememesidir. TNİİAB'nin zorunlu olarak daha az tecrübeli hekimler tarafından yapıldığı kurumlarda kalın iğneler genel olarak komplikasyon oranının artmasına yol açabilir. Bu nedenle uyguladığımız strateji kalın iğne kullanmak yerine aynı ince (25 G) iğne ile lezyondan geçiş sayısını iki katına çıkarmak şeklindedir. Bu stratejinin sonuçları ayrı bir çalışmayla değerlendirilecektir.

Sonuç olarak, TNİİAB'nde iğne çapı -literatürde belirtilenin eksine- spesimenin tanısal yeterliliğinin sağlanmasında önemli bir etken olarak görünmektedir. Bununla birlikte iğne kalınlığı spesimen etkinliğini artıracak etkenlerden yalnızca biridir. Çalışmamızda elde ettiğimiz düşünce bundan sonraki benzer çalışmalarda hem iğne çapının hem de tekniği oluşturan diğer bileşenlerin (standart ve yüksek aspi-

rasyon basıncı, lezyondan geçiş sayısı, spesimeni değerlendirecek patoloğun tek bir tecrübeli kişi olması) birleştirilmesi gerektiğini göstermektedir. Zira TNİİAB’de tanısal kategorilere ulaşmanın temelinde örneklemenin yeterliliği yatmaktadır.

KAYNAKLAR

1. Sriram U, Patacsil LM. Thyroid nodules. Disease-a-month: *DM* 2004;50:481.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.disamonth.2004.08.001>
2. Naım C, Karam R, Eddé D. Ultrasound-guided fine-needle aspiration biopsy of the thyroid: methods to decrease the rate of unsatisfactory biopsies in the absence of an on-site pathologist. *Can Assoc Radiol J* 2013;64:220-225.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.carj.2012.03.003>
3. Paschke R, Hegedus L, Alexander E, et al. Thyroid nodule guidelines: agreement, disagreement and need for future research. *Nat Rev Endocrinol* 2011;7:354-361.
<http://dx.doi.org/10.1038/nrendo.2011.1>
4. Pitman MB, Abele J, Ali SZ, et al. Techniques for thyroid FNA: a synopsis of the National Cancer Institute Thyroid Fine-Needle Aspiration State of the Science Conference. *Diagn Cytopathol* 2008;36:407-424.
<http://dx.doi.org/10.1002/dc.20829>
5. O’Malley ME, Weir MM, Hahn PF, et al. US-guided fine-needle aspiration biopsy of thyroid nodules: adequacy of cytologic material and procedure time with and without immediate cytologic analysis. *Radiology* 2002;222:383-387.
<http://dx.doi.org/10.1148/radiol.2222010201>
6. Haseler LJ, Sibbitt RR, Sibbitt WL, et al. Syringe and needle size, syringe type, vacuum generation, and needle control in aspiration procedures. *Cardiovasc Intervent Radiol* 2011;34:590-600.
<http://dx.doi.org/10.1007/s00270-010-0011-z>
7. Abele JS. Putting aspiration back into thyroid fine-needle biopsy-the re-emerging role of vacuum assistance. *Cancer Cytopathol* 2012;120:366-372.
<http://dx.doi.org/10.1002/cncy.21256>
8. Tao LC, Smith JW. Fine-needle aspiration biopsy using a newly-developed pencil-grip syringe holder. *Diagn Cytopathol* 1999;20:99-104.
[http://dx.doi.org/10.1002/\(SICI\)1097-0339\(199902\)20:2<99::AID-DC12>3.0.CO;2-R](http://dx.doi.org/10.1002/(SICI)1097-0339(199902)20:2<99::AID-DC12>3.0.CO;2-R)
9. Tangpricha V, Chen BJ, Swan NC, et al. Twenty-one-gauge needles provide more cellular samples than twenty-five-gauge needles in fine-needle aspiration biopsy of the thyroid but may not provide increased diagnostic accuracy. *Thyroid* 2001;11:973-976.
<http://dx.doi.org/10.1089/105072501753211055>
10. Degirmenci B, Haktanir A, Albayrak R, et al. Sonographically guided fine-needle biopsy of thyroid nodules: the effects of nodule characteristics, sampling technique, and needle size on the adequacy of cytological material. *Clin Radiol* 2007;62:798-803.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.crad.2007.01.024>
11. Hanbidge AE, Arenson AM, Shaw PA, et al. Needle size and sample adequacy in ultrasound-guided biopsy of thyroid nodules. *Can Assoc Radiol J* 1995;46:199-201.
12. İnci MF, zkan F, Yksel M, et al. The effects of sonographic and demographic features and needle size on obtaining adequate cytological material in sonography-guided fine-needle aspiration biopsy of thyroid nodules. *Endocrine* 2013;43:424-249.
<http://dx.doi.org/10.1007/s12020-012-9784-y>
13. Needle gauge. URL: http://en.wikipedia.org/wiki/Needle_gauge