

콩팥기능이상의 신속 정확한 진단을 위하여 Roche 효소법 검사와 일치시킨 Nova CCX 혈액가스분석기를 이용한 크레아티닌 검사 평가

Creatinine Determination by Nova CCX Analyzer Harmonized with the Roche Enzymatic Method for Early and Accurate Detection of Renal Dysfunction

김효식¹ · 박형천² · 정성필³ · 김정호¹

Hyo-Sik Kim, M.D.¹, Hyoungchun Park, M.D.², Sungpil Chung, M.D.³, Jeong-Ho Kim, M.D.¹

연세대의 강남세브란스병원 진단검사의학과¹, 신장내과², 응급의학과³

Departments of Laboratory Medicine¹, Internal Medicine², and Emergency Medicine³, Gangnam Severance Hospital, Yonsei University College of Medicine, Seoul, Korea

Background: Early detection of underlying renal dysfunction among emergency patients is important, particularly before imaging studies using contrast media. The estimated glomerular filtration rate (eGFR) calculated from creatinine values is useful in situations requiring rapid evaluation and detection of renal impairment.

Methods: We evaluated the concordance of eGFR determined using the whole blood creatinine test by Nova CCX (Cr-CCX WB; Nova Biomedical, USA) method and the serum creatinine test by Roche Integra 800 (Cr-RE Serum; Roche Diagnostics, Switzerland) enzymatic method, which is known to be traceable to the isotope dilution mass spectrometric (ID-MS) reference method.

Results: Compared to Cr-RE Serum (x), Cr-CCX WB (y) showed good correlation but unacceptable total error and negative proportional bias (Deming regression, $y = 0.92x + 0.02$; $r = 0.98$; $n = 61$). However, when we adjusted the Cr-CCX WB values with a new slope and offset derived from the Deming regression analysis with Cr-RE Serum, the concordance rate improved from 0.77 to 0.93 (as measured by kappa statistics), and total errors became acceptable except at 1 level. When we used the ID-MS traceable eGFR formula, the Nova CCX demonstrated sufficient sensitivity (93.5%) and specificity (100%) for the detection of renal dysfunction (eGFR less than 60 mL/min/1.73 m²) in patients.

Conclusions: We concluded that if we adjusted the harmonizing factors of Nova CCX according to the ID-MS traceable method, then the Nova CCX might be a relatively accurate point-of-care creatinine analyzer for detecting renal dysfunction among patients undergoing urgent imaging studies with radiological contrast media.

Key Words: Creatinine, Estimated glomerular filtration rate, Nova CCX, Enzymatic

서론

만성콩팥병은 신부전으로 이행되기 전에 조기에 진단되고 치료

Corresponding author: Jeong-Ho Kim, M.D.

Department of Laboratory Medicine, Gangnam Severance Hospital, Yonsei University College of Medicine, 211 Eunju-ro, Gangnam-gu, Seoul 135-720, Korea

Tel: +82-2-2019-3532, Fax: +82-2-2057-8926, E-mail: jeongho@yuhs.ac

Received: March 29, 2011

Revision received: July 11, 2011

Accepted: July 15, 2011

This article is available from <http://www.labmedonline.org>

© 2011, Laboratory Medicine Online

© This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/3.0/>) which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

를 받는 것이 중요하다. 이를 위해 혈중 크레아티닌 수치를 근거로 Modification of Diet in Renal Disease (MDRD) 공식을 이용한 사구체여과율 추정(estimation of the glomerular filtration rate, eGFR) 계산법이 전세계적으로 널리 이용되고 있다[1]. 특히 컴퓨터단층촬영 영상을 해야 하는 경우에 조영제를 투여받고 검사하는 경우가 많은데, 조영제의 신독성(contrast-induced nephropathy, CIN)을 일으키는 문제가 있어 이러한 콩팥기능 감소 환자를 조기에 진단하는 것은 매우 중요하다[2]. 조영제의 신독성은 병원에서 발생하는 신부전증의 주요 원인으로 보고되어 있고 만성콩팥병 환자에서 조영제와 함께 방사선검사 시행 후 조영제의 신독성 발생 위험률이 높은 것으로 알려져 있다[2]. 또한 미국과 한국의 식품의약품안전청은 eGFR이 30 mL/min/1.73 m² 이하인 환자를 대상으로 가돌리늄 증강 자기공명(gadolinium-enhanced magnetic resonance)을 사용할 경우에 콩팥성전신섬유증(nephrogenic systemic sclerosis)

의 위험을 경고한 바 있다[3-5].

eGFR (less than 60 mL/min/1.73 m²)의 낮은 수치는 조영제 신독성의 가장 중요한 위험인자이며 상기와 같은 이유로 eGFR의 신속검사가 필요하다[2]. 최근 직접 전혈(whole blood)로 크레아티닌을 측정하는 현장검사법(point-of-care testing, POCT)이 개발되어 조영제를 투여받고 응급방사선검사를 필요로 하는 환자에게 검사 소요시간을 크게 감소시켜 그 효용성이 강조되고 있다[6-9]. 또한 동위원소 희석질량분석법(isotope dilution mass spectrometry, ID-MS)의 검사소급성(traceability) 여부에 따른 크레아티닌 검사법에 대한 적절한 eGFR 계산공식을 선택해야 한다[10]. 일반적으로 현장검사법 장비는 재현성이나 정확도가 떨어지는 것으로 알려져 있고, 특히 콩팥기능이 약간 감소되어 있는 만성콩팥병 질환의 진단 시 크레아티닌 농도가 높지 않을 경우에도 정확성이 유지되는지에 대한 연구는 적은 실정이며, 전혈로 크레아티닌을 측정하는 현장검사법 장비 중에 ID-MS로 검사소급성을 평가한 연구보고는 부족한 상태이다[9].

대상 및 방법

본 연구에서는 동일한 환자에서 혈청과 헤파린 처리 전혈이 확보된 경우에 혈청을 사용하여 ID-MS 방법의 검사소급성이 있다고 알려진 Roche Cobas Integra 800 analyzer (Roche Diagnostics, Basel, Switzerland)로 크레아티닌을 측정하고, 전혈을 사용하여 현장검사법 장비인 Nova Stat Profile Critical Care Xpress (Nova CCX, Nova Biomedical, Waltham, MA, USA)로 크레아티닌을 측정하여 비교하였다.

전혈은 환자의 정맥에서 헤파린 전혈 시험관(heparinized venous whole-blood, BD vacutainer, Franklin Lakes NJ, USA)에 채혈하여 얻었고, 혈청은 같은 환자에서 혈청 분리 시험관(serum separator tube, BD vacutainer, Plymouth, UK)에 채혈하여 얻었다. 총 61명의 환자에서 각각의 검체를 동시에 얻었다. 연구기간은 2010년 9월부터 11월까지였으며 모든 크레아티닌 검사는 채혈 후 4시간 내에 이루어졌다. 연구기간 동안 환자검체로 크레아티닌 검사를 시행한 날 Nova CCX에서 두 가지 농도의 정도관리물질(quality control, QC)로 일간정밀도(inter-day imprecision) 평가를 진행하였다. Nova CCX와 Roche Integra 800은 검사 시 기본적으로 동일한 효소(creatinine amidohydrolase, creatine amidohydrolase 및 sarcosine oxidase)를 사용하지만 두 장비에서 최종 산물인 과산화수소 생성 과정에서 차이가 있는데 Nova CCX는 백금 전극(platinum electrode)을 통해 전자를 발생시켜 전류를 측정하는 방법(amperometric)을 사용하며, Roche Integra 800은 quinine imine을 과산화효소(peroxidase)로 추가한 비색법(colorimetric)을 사용한다. 또한

Nova CCX와 Roche Integra 800의 정확도를 평가하기 위해 CLSI 지침서에 따라 6가지 농도로 제조한 신선냉동혈청을 일본 검사의 학표준물질기구(Reference material institute for clinical chemistry standards, ReCCS)에 의뢰하여 ID-MS 법으로 기준 값을 얻은 6가지 농도의 검체를 해동한 후에 냉장 보관한 후에 매일 중복(duplicate) 측정하며 3일간 크레아티닌 농도를 측정하여 평가하였다[11,12]. 통계분석은 엑셀(Excel, Microsoft, Redmond, WA, USA)과 Analyse-It version 2.21 (Analyse-It Software Ltd, Leeds, UK)을 사용하였다.

결 과

대상군 총 61명의 연령은 58.6 ± 16.4 (평균 \pm 표준 편차)세였으며 남성이 33명, 여성이 28명이었다. 이 중 eGFR이 30 mL/min/1.73 m² 미만인 환자가 16명, 30-59 mL/min/1.73 m²인 환자가 14명, 60 mL/min/1.73 m² 이상인 환자가 31명이었다. 연구기간 동안 Nova CCX에서 시행한 2가지 농도의 정도관리물질(0.89 mg/dL, 5.86 mg/dL)의 검사차레내(within-run) 변이계수, 일간(between-day) 변이계수 및 총변이계수는 크레아티닌농도 0.89 mg/dL (SD, 0.03)에서 각각 2.1%, 2.0% 및 2.9%였고, 크레아티닌농도 5.86 mg/dL (SD, 0.16)에서 각각 1.5%, 2.2% 및 2.7%였다.

정확도 평가를 위해 시행한 ReCCS 검사결과와의 비교분석에서 전반적으로 Nova CCX 결과는 비교적 큰 음성오차(negative bias)를 보였고 총오차(total error) 기준으로 최소한의 허용기준인 11.4% 이내의 농도는 0.81 mg/dL의 한 가지 농도밖에 없었다[13] (Table 1).

환자의 검체를 대상으로 한 Nova CCX의 크레아티닌 검사 결과(y)에서도 Roche Integra 800의 검사 결과(x)보다 전체적으로 비슷하지만 -8%의 음성 오차를 보이는 것을 알 수 있었다($y = 0.92x + 0.02$, $r = 0.98$; Deming 회귀방정식). 또한 전혈 대신에 Roche Integra 800 검사 시에 사용한 혈청으로 Nova CCX로 검사한 결과(x)와 비교했을 경우에도 Nova CCX 전혈검사 결과(y)는 유사하지만 약간 다른 음성오차를 보였다($y = 0.90x + 0.0$, $r = 0.99$; Deming 회귀방정식). 따라서 Roche Integra 800 결과를 기준으로 Nova CCX 결과에 기기 일치도 인자(instrument harmonizing factors) 적용 후 각각의 장비로 계산한 크레아티닌 비교 평가 결과는 $y = 1.00x + 0.00$ ($r = 0.97$; Roche, x; Nova CCX, y; Fig. 1)로 일치도가 개선되었으며 총 오차의 허용범위를 벗어나는 경우는 0.81 mg/dL에서 양의 오차를 보이며 벗어난 것 외에 다른 농도는 모두 허용범위 내에 들었다(Table 1). 한편, eGFR의 일치도는 Table 2와 같이 kappa값으로 0.77에서 0.93으로 개선되었다.

eGFR 검사의 의학적 결정치인 60 mL/min/1.73 m²보다 높고 90 mL/min/1.73 m² 미만인 환자들까지 포함하여 43명을 대상으로,

Table 1. Evaluation of bias and total error of Nova CCX creatinine determination

CFS creatinine Level	CFS creatinine target value* (mg/dL)	Nova CCX method before adjustment					Nova CCX method after adjustment				
		Creatinine Average (mg/dL)	Total CVa (%)	Bias (%)	TE (%)	Remark*	Creatinine Average (mg/dL)	Total CVa (%)	Bias (%)	TE (%)	Remark*
Level 1	0.81	0.787	3.10	-2.78	8.86	Acceptable	0.878	3.38	-8.44	15.06	Unacceptable
Level 2	1.05	0.930	1.10	-11.46	13.62	Unacceptable	1.033	1.20	-1.59	3.94	Desirable
Level 3	1.39	1.249	1.69	-10.13	13.45	Unacceptable	1.382	1.85	-0.60	4.22	Desirable
Level 4	1.82	1.592	1.75	-12.54	15.96	Unacceptable	1.755	1.90	3.57	7.30	Desirable
Level 5	2.38	2.089	2.38	-12.24	16.91	Unacceptable	2.297	2.69	3.50	8.78	Acceptable
Level 6	2.73	2.364	2.13	-13.41	17.58	Unacceptable	2.597	2.32	4.88	9.43	Acceptable

*Remark, 'unacceptable', 'acceptable', and 'desirable' were based on TE (%) described in the reference #9, i.e., desirable TE, ≤ 7.6%; acceptable TE, 7.6-11.4%; unacceptable TE > 11.4%.

Abbreviations: CFS, commutable frozen serum; ReCCS, Reference material institute for clinical chemistry standards; CVa, analytical coefficient of variation, total precision of creatinine levels; TE, total error = bias + 1.96 × Cva.

Table 2. Comparison of renal dysfunction according to the estimated glomerular filtration rate (eGFR) calculated using Nova CCX with Roche enzymatic method

		Nova CCX (whole blood)			
		Unadjusted (slope, 1.0; offset, 0)		Adjusted (slope, 1.087; offset, -0.022)	
		< 60 mL/min/1.73 m ²	≥ 60 mL/min/1.73 m ²	* < 60 mL/min/1.73 m ²	* ≥ 60 mL/min/1.73 m ²
Roche (serum)	< 60 mL/min/1.73 m ²	23	7	28	2
	≥ 60 mL/min/1.73 m ²	0	31	0	31

Kappa statistics improved from 0.77 to 0.93 (95% confidence interval, 0.85-1.02; P < 0.0001).

*After adjustment of harmonizing factors according to the Roche enzymatic method.

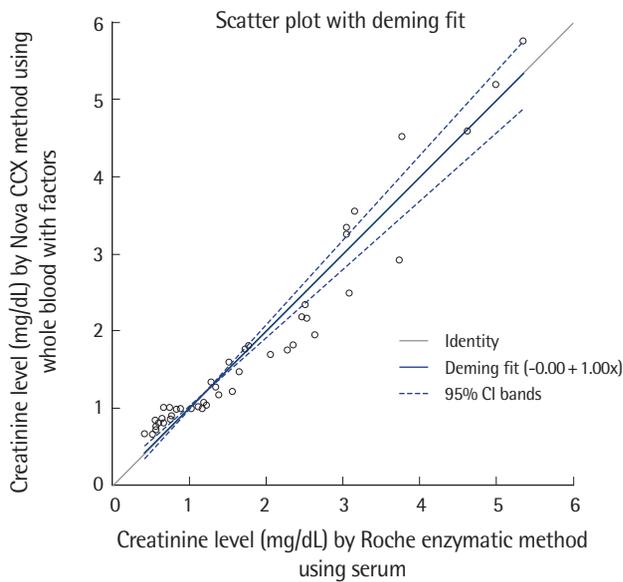


Fig. 1. Deming fit of 61 creatinine values determined using Nova CCX and Roche enzymatic method after adjustment of harmonizing factors.

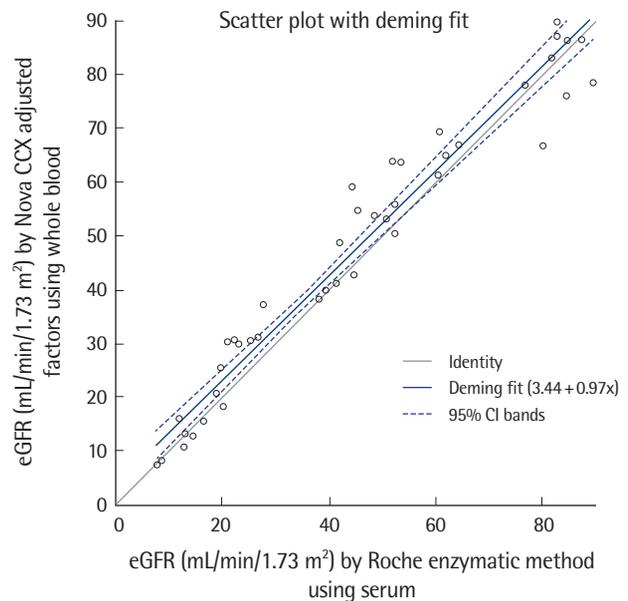


Fig. 2. Deming fit of eGFR values lower than 90 mL/min/1.73 m² (n = 43) determined Nova CCX and Roche enzymatic method after adjustment of harmonizing factors; correlation coefficient, r = 0.98.

기 일치도 인자(slope=1.087; offset=-0.022) 적용 후 eGFR 비교 평가의 결과는 y = 0.97x + 3.44 (r = 0.98; Roche, x; Nova CCX, y; Fig. 2)이었다. Roche 효소법과 비교하여 Nova CCX에서 eGFR이 60 mL/

min/1.73 m² 미만의 신기능 감소 환자를 발견해 낼 수 있는 민감도 (sensitivity)와 특이도 (specificity)는 각각 93.5%, 100%였다.

고 찰

혈청 크레아티닌의 정확도 평가는 종전의 외부정도관리를 통해서 알기 어렵고, 신신통결혈청을 사용하여 평가할 필요가 있다[14]. 본 연구에서는 61명의 무작위환자를 대상으로 동시에 채혈된 전혈과 혈청으로 각각 Nova CCX 장비와 Roche Integra 800 장비로 크레아티닌 검사 결과를 실제 환경에서 비교하였다. Nova CCX 전혈 검사 결과는 Roche Integra 800 혈청 검사 결과보다 크레아티닌 검사 결과가 전반적으로 다소 낮게 측정이 되었다. 이는 Nova CCX의 크레아티닌 측정방법과 동일한 방법을 사용하는 Nova StatSensor POCT 전혈 검사의 비교 연구와 유사하였다[9]. 일반적으로 현장검사기는 검사 결과를 신속하게 얻을 수 있는 반면에 재현성이나 정확도가 떨어지는 것으로 알려져 있고, NOVA StatSensor 역시 보정이 필요하다는 연구결과를 보였다[10]. 그러나 저자들이 Nova CCX를 ID-MS에 검사소급성이 있는 Roche Cobas Integra 효소법과 비교하고 기기 일치도 인자를 입력하여 보정한 후에 다시 측정할 경우 오차를 많이 줄일 수 있었고, 가장 낮은 0.81 mg/dL의 농도 외에는 모두 총 오차가 허용범위 내에 들었다[12] (Table 1). 가장 낮은 농도인 0.81 mg/dL는 eGFR상 정상범위 내에 들어 가는 농도이고 더구나 양성오차를 보이므로 콩팥기능의 이상을 찾는 데 민감도가 감소될 가능성은 적다고 판단된다. 유사 장비인 Nova StatSensor는 손끝 피부 천자를 통해 모세혈관혈액으로 검사할 수 있는 편리성이 있는데, 기기 일치도 인자를 조절한 후에 민감도는 96%로 높아졌지만, 특이도는 79%로 낮아져서 진단의 효율에 문제가 있었다[9]. 하지만 본 연구에서의 Nova CCX는 기기 일치도 인자를 조절한 후에 민감도와 특이도가 각각 93.5% 및 100%로 Nova CCX가 더 우수한 진단 효율을 보인 것은 피부천자 혈액이 아닌 헤파린처리 혈액을 사용하였기 때문이라 볼 수 있다. 즉, StatSensor는 피부천자 혈액으로 단지 1.2 μ L의 혈액이 필요하지만, Nova CCX는 적어도 150 μ L의 전혈이 필요하다. 조영제를 사용하여 컴퓨터단층촬영이나 심장혈관조영술을 하는 환자는 대개 혈액검사를 하게 되므로 혈액검사 시에 함께 크레아티닌용 헤파린처리 전혈을 채혈하여 검사를 하면 비교적 검사 결과를 신속하게 얻을 수 있다. 이에 비해 중앙검사실에서 검사를 하려면, 검체의 수송 및 원심분리 등의 시간이 소요되어 시간이 더 많이 소요된다. 그러나 요즘 응급실이나 수술방 등에는 현장검사용 혈액가스분석기를 보유하고 있는 경우가 많으므로 이 분석기에 크레아티닌을 함께 검사함이 효율적이라 할 수 있다. 더욱이 본 연구와 같이 Roche Integra 800과 일치도 평가를 진행한 후 계산한 기기 일치도 인자를 적용하였을 경우 콩팥기능장애를 찾는 데 우수한 민감도와 특이도와 정확성을 보였다. 특히 조영제를 투여하고 방사선 검사를 응급으로 시행할 필요가 있는 경우에 도움이 된다. 만성콩팥병 환자에서 발생할

수 있는 조영제의 신독성은 반드시 예방해야 할 중요한 문제이다. 그러나 Nova CCX 장비는 크레아티닌 전극막교환 주기가 1주일 정도로 짧으므로 철저한 정도관리와 Roche Cobas Integra 효소법과 같은 참고방법과의 주기적인 비교평가를 통해 그 정확도를 유지해야 할 것이다. 이를 위해 본 연구자들의 기관에서는 매주 1회씩 진단검사의학과와 임상병리사 1명이 두 가지 농도의 검체로 응급진료센터에 비치된 Nova CCX 장비로 측정하고 바로 진단검사의학과와 의 기준 표준화 장비인 Cobas Integra에서 측정을 하여 검사 결과를 비교하고 분석함으로써 실제 환자 검체에서의 일치도를 평가하고 있다.

결론적으로 Nova CCX 전혈 크레아티닌 측정 방법은 참고방법과의 주기적인 비교 및 철저한 정도관리를 한다면 신속한 결과를 가져 올 수 있는 현장검사방법일 뿐만 아니라, 만성콩팥병의 진단에 민감도와 특이도가 우수한 유용한 검사법이라고 생각된다.

요 약

배경: 조영제를 사용하여 영상의학검사를 시행해야 되는 응급환자에게 콩팥기능의 신속한 판단은 중요하다. 크레아티닌 수치로 eGFR의 측정은 콩팥기능의 신속한 평가에 큰 도움을 준다.

방법: 전혈과 혈청이 동시에 확보된 61명의 환자 검체를 대상으로 전혈을 사용한 Nova CCX 크레아티닌 검사 결과와 혈청을 사용한 동위원소희석질량분석법에 검사 소급성이 확인된 Roche Integra 800 크레아티닌 효소법 검사 결과의 일치도를 평가하였다.

결과: Nova CCX 전혈 크레아티닌 검사 결과는 Roche Integra 800 혈청 검사 결과와 비교하여 좋은 상관관계를 보였지만 허용범위를 벗어나는 음성오차를 보였다. 계산된 기기 일치도 인자를 적용한 후 정확도 평가 결과 총 오차가 한 가지 농도를 제외하고 모두 허용기준범위 내에 있었으며, 일치율 비교에서 kappa값이 0.77에서 0.93으로 개선되었다. 또한 Nova CCX 크레아티닌 결과를 eGFR 공식을 적용한 후 콩팥기능이 감소되어 있는 환자(eGFR < 60 mL/min/1.73 m²)를 찾아 낼 수 있는 민감도와 특이도는 각각 93.5%, 100%로 높아졌다.

결론: Nova CCX 전혈 크레아티닌 검사는 ID-MS에 검사소급성이 있는 참고방법과 맞추고 주기적 정도관리를 하면, 조영제를 투여하여 방사선 검사를 진행해야 하는 환자 중에 콩팥기능이 감소되어 있는 환자를 신속하고 정확하게 찾아내는데 중요한 역할을 할 수 있다고 판단된다.

검사의 글

신신통결혈청을 제조하고 또한 일본 표준검사실 ReCCS에 의뢰

하여 참값을 측정하고 그 일부 검체를 공여해 준 분당서울대병원 송정환 교수님께 감사를 드리며, 크레아티닌 전극을 공급해 준 동방 POC 회사에 감사합니다.

참고문헌

1. Levey AS, Coresh J, Greene T, Marsh J, Stevens LA, Kusek JW, et al. Expressing the Modification of Diet in Renal Disease Study equation for estimating glomerular filtration rate with standardized serum creatinine values. *Clin Chem* 2007;53:766-72.
2. Barrett BJ and Parfrey PS. Clinical practice. Preventing nephropathy induced by contrast medium. *N Engl J Med* 2006;354:379-86.
3. U.S. Food and Drug Administration. Information for healthcare professionals: gadolinium-based contrast agents for magnetic resonance imaging (marketed as Magnevist, MultiHance, Omniscan, OptiMARK, ProHance). <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/PostmarketDrugSafetyInformationforPatientsandProviders/ucm142884.htm> (Updated in Dec 2010).
4. Kim KH, Fonda JR, Lawler EV, Gagnon D, Kaufman JS. Change in use of gadolinium-enhanced magnetic resonance studies in kidney disease patients after US Food and Drug Administration warnings: a cross-sectional study of Veterans Affairs Health Care System data from 2005-2008. *Am J Kidney Dis* 2010;56:458-67.
5. Korea Food and Drug Administration. Information for safety letter for gadolinium based-contrast agents. <http://www.kfda.go.kr/index.kfda?mid=394&pageNo=2&seq=8824&cmd=v> (Updated in Sep 2010).
6. Flegar-Mestrić Z and Perkov S. Comparability of point-of-care whole-blood electrolyte and substrate testing using a Stat Profile Critical Care Xpress analyzer and standard laboratory methods. *Clin Chem Lab Med* 2006;44:898-903.
7. Korpi-Steiner NL, Williamson EE, Karon BS. Comparison of three whole blood creatinine methods for estimation of glomerular filtration rate before radiographic contrast administration. *Am J Clin Pathol* 2009; 132:920-6.
8. Schnabl KL, Bagherpoor S, Diker P, Cursio C, Dubois J, Yip PM. Evaluation of the analytical performance of the Nova StatSensor creatinine meter and reagent strip technology for whole blood testing. *Clin Biochem* 2010;43:1026-9.
9. Shephard M, Peake M, Corso O, Shephard A, Mazzachi B, Spaeth B, et al. Assessment of the Nova StatSensor whole blood point-of-care creatinine analyzer for the measurement of kidney function in screening for chronic kidney disease. *Clin Chem Lab Med* 2010;48:1113-9.
10. Vickery S, Stevens PE, Dalton RN, van Lente F, Lamb EJ. Does the ID-MS traceable MDRD equation work and is it suitable for use with compensated Jaffe and enzymatic creatinine assays? *Nephrol Dial Transplant* 2006;21:2439-45.
11. Clinical and Laboratory Standards Institute. Preparation and validation of commutable frozen human serum pools as secondary reference materials for cholesterol measurement procedures; approved guideline. CLSI document C37-A. Wayne, PA: Clinical and Laboratory Standards Institute 1999.
12. Reference material institute for clinical chemistry standards (ReCCS). <http://www.reccs.or.jp/> (Updated in Mar 2005).
13. Myers GL, Miller WG, Coresh J, Fleming J, Greenberg N, Greene T, et al. Recommendations for improving serum creatinine measurement: a report from the Laboratory Working Group of the National Kidney Disease Education Program. *Clin Chem* 2006;52:5-18.
14. Miller WG, Myers GL, Ashwood ER, Killeen AA, Wang E, Thienpont LM, et al. Creatinine measurement: state of the art in accuracy and interlaboratory harmonization. *Arch Pathol Lab Med* 2005;129:297-304.