

Descripción de las pruebas de función hepática en el control médico anual en un grupo de aviadores de Colombia

FREDY E. HERNANDEZ TORRES MD, REINEL PUENTES NAVARRO MD, RAQUEL L. PERDOMO BASTIDAS MD, Estudiantes Salud Ocupacional U. Del Rosario. FABIÁN FORERO MD. Director de tesis.

RESUMEN

El objetivo de este estudio es describir los resultados de las diferentes pruebas de la función hepática y la asociación que éstas guardan con la exposición a horas de vuelo de los aviadores.

Métodos: Se realizó revisión de 1716 historias clínicas correspondientes al control médico anual de esta población, realizados entre el 1 junio del 2010 y el 1 de junio del 2011, observando los valores de transaminasas, bilirrubinas, edad, horas de vuelo y antecedentes médicos.

Resultados: Se encontraron valores anormales para todas las pruebas de función hepática disponibles para el estudio (AST, ALT, Bilirrubinas); se encontró relación estadísticamente significativa entre el número de horas de vuelo y la alteración de las transaminasas. **Discusión:** No hay estudios específicos relacionados con estas alteraciones en el campo de la aviación militar o comercial, pero se conoce que la exposición a vapores de hidrocarburos, el consumo de drogas hepatotóxicas y consumo de alcohol, sufrir enfermedades virales, cardíacas, neoplasias primarias o metastásicas del hígado, así como el síndrome metabólico, entre otras patologías, alteran la función hepática. **Conclusiones:** Hay asociación entre el número de horas de vuelo y la elevación de la AST y la ALT. Para establecer una relación específica se requiere la aplicación de estudios de seguimiento y la inclusión de otros factores que alteran las pruebas función hepática.

Palabras clave: Pruebas Hepáticas, Bilirrubinas, Transaminasas, Horas de vuelo, Aviadores.

ABSTRACT

The aim of this study is to describe the results of different tests of liver function and the associations are stored with exposure to flight hours of pilots

Methods: A revision of 1716 medical records for annual medical control of this population, between June first of 2010 and June first 2011, checking the levels of transaminases, bilirrubins, age, flight time and medical history was performed. **Results:** Anomalies in all the liver function tests available for the studio (AST, ALT, Bilirrubins) were found; a statistic significantly relationship between flight time and anomalies in transaminases was found.

Discussion: There are not specific studies about these anomalies, not in the military or commercial field, but is known that exposure to hydrocarbons vapors, hepatotoxic drugs intake and alcohol, experience viral or heart diseases, primary or metastatic liver neoplasms, metabolic syndrome as well, between much more pathologies, alter the liver function. **Conclusions:** There is association between the flight time and upraise in AST and ALT. To establish a specific relationship the application of follow-up studies and incorporation of other factors that alters the liver function test are needed.

Key Words: Liver Function tests, Bilirrubins, Transaminases, Flight time, Aviators.

INTRODUCCIÓN

El hígado es un órgano funcionalmente indispensable para el organismo. Entre sus principales funciones están la formación y excreción de bilis, regulación de la homeostasis de los carbohidratos, lipogénesis y secreción de lipoproteínas, control del metabolismo del colesterol, produciendo urea, albúmina, factores de coagulación, enzimas y muchas otras proteínas implicadas en el metabolismo o

detoxificación de fármacos y otras sustancias extrañas [1].

Las diversas hepatopatías tienden a afectar cada uno de los componentes anatómicos y funcionales, de una forma predecible produciendo alteraciones bioquímicas y clínicas características (La hepatitis viral aguda se manifiesta principalmente por lesiones hepatocelulares, la cirrosis biliar primitiva por alteración de la secreción biliar, y la cirrosis

criptogénica por fibrogénesis y alteración secundaria del flujo vascular). Por esto, la sintomatología cínica va a depender de la repercusión sobre cada una de las estructuras y funciones del sistema hepatobiliar [2].

Dentro de las funciones del hígado se encuentra el metabolismo de las bilirrubinas y las transaminasas, que son los dos componentes a tener en cuenta en la evaluación de la licencia médica anual de la población aviadora [3].

ENFOQUE DIAGNÓSTICO DE PACIENTES CON ALTERACIÓN DE LA FUNCIÓN HEPÁTICA

1. El primer requisito es una anamnesis cuidadosa y un interrogatorio dirigido y tan reiterativo como sea necesario, que involucre además al entorno del paciente, para identificar causas ocultas.
2. La exploración física puede poner de manifiesto signos que orientan la patología causal de la alteración de la función hepática en ese paciente.
3. La mayoría de las denominadas pruebas de función hepática no son tales, sino elementos para valorar el tipo y el grado de un daño hepático que no tiene por qué tener una repercusión inmediata o global. Dentro de los denominados test de función hepática (TFH) se incluyen varios parámetros bioquímicos como son la aspartato aminotransferasa (AST), alanino amino transferasa (ALT), gamma glutamil transpeptidasa (GGT), fosfatasa alcalina (FA), bilirrubinas, albúmina y actividad de protrombina.
4. La ecografía abdominal debe formar parte del protocolo diagnóstico de cualquier alteración hepática y no sólo de las colestasis, con o sin ictericia.

El enfoque correcto es hacer un análisis sindrómico tratando de identificar diferentes perfiles bioquímicos que suelen asociarse con distintos tipos de lesión hepática [6].

5. Entre el enfoque diagnóstico también debemos tener en cuenta la Biopsia hepática, por esto es muy relevante es, cuándo y para qué se debe realizarla. Las indicaciones de esta exploración están bien establecidas y pueden clasificarse en tres categorías: para llegar a un diagnóstico etiológico, para realizar una valoración de gravedad (grado y estadio), y para valorar la influencia de un tratamiento sobre la evolución de una enfermedad, para lo que es preciso disponer de una biopsia basal [7].

PARÁMETROS DE ANÁLISIS POBLACIONAL Y FUNCIÓN HEPÁTICA

En primer lugar hay que tener en cuenta que el rango de normalidad para cualquier test de laboratorio, se encuentra en el intervalo comprendido entre ± 2 desviaciones estándar en relación al valor medio obtenido a partir de una población sana de similares características [8]. Según este criterio, hasta un 5 % de la población sana a la que se solicitan pruebas de función hepática presentan al menos un valor alterado [9].

Por otra parte, unos resultados normales no excluyen con total seguridad la existencia de patología hepática. Dos ejemplos de ello son la hepatitis crónica por VHC [10] en la que es característico la existencia de un patrón fluctuante en los valores de las transaminasas a lo largo del tiempo o bien la cirrosis avanzada donde podemos encontrar un perfil hepático dentro de los valores normales [11].

En segundo lugar, los parámetros incluidos en dichos test no son órgano-específicos y pueden reflejar tanto patología hepática como a otros niveles [12].

Así, podemos encontrar hiperbilirrubinemias aisladas en casos de hemólisis, elevaciones de la fosfatasa alcalina [13] sin otros parámetros hepáticos alterados en casos de patología ósea

o elevaciones de la ALT tras ejercicio físico, patología muscular o hipotiroidismo [14][15].

Entre la literatura y las investigaciones médicas revisadas aún no se ha podido encontrar estudios basados en las alteraciones de la función hepática en tripulaciones aéreas en general sin distinguirse el tipo de aeronave, ya sea aeronaves de ala fija o ala rotatoria y aún menos en población de aviadores militares o civiles a nivel mundial, o por lo menos no hasta el momento publicadas.

Los hidrocarburos potencialmente pueden afectar al hígado, pero son particularmente hepatotóxicos aquellos que poseen en su estructura grupos halógenos o nitros. En cambio, los hidrocarburos aromáticos benceno, tolueno y xileno (BTX), que contaminan habitualmente el ámbito de la aviación [16], son exposiciones pueden ocurrir varias veces a lo largo de la jornada laboral para combustible crudo, en fase de vapor, aerosol, y en la fase de escape de la combustión del mismo, por absorción cutánea, inhalación pulmonar, o inclusive ingestión. Además, pueden estar expuestos repetidamente a bajos niveles de combustible para aviones en forma de vapor, aerosol o como combustible para los productos de combustión a través de la contaminación atmosférica, o de componentes del combustible crudo, son considerados de alta hepatotoxicidad aun sin pasar los límites permisibles [17, 18, 19]. La concentración de partículas volátiles de bajo calibre aumentó proporcional a la temperatura ambiente y la humedad relativa, La concentración de estas de combustible JP-1 en un ambiente de energía en reposo (65%) fue mayor que en una configuración de energía del 71,5% (1,32 ppm y 0,86 ppm, respectivamente) [20].

Existe un potencial de exposición dérmica a combustibles Jet A, con el personal involucrado en las operaciones de aviones de reabastecimiento y mantenimiento, así como personal de tierra. Exposiciones cutáneas tienen el potencial de causar cáncer, irritación de la piel. [19][20].

Los hidrocarburos son sustancias liposolubles que deben ser transformados en hidrosolubles

para poder ser excretadas por el riñón. Esta función es realizada a través de las fases I (oxido reducción) y fase II (conjugación con glucurónidos, sulfatos, glutatión, acetil aminoácidos o grupos metilos), tal como ya fuera descrito. El proceso de oxido-reducción mediado por el Citocromo – P450 II E 1, presente en el retículo endoplásmico de los hepatocitos, genera radicales electrofílicos que reaccionan con enzimas y proteínas estructurales conduciendo a la necrosis celular.

El Citocromo-P450 II E 1, también produce metabolitos reactivos que se ligan mediante uniones covalentes al glutatión y a macromoléculas intracelulares ejerciendo la acción tóxica y produciendo daño hepático a través de un sinergismo entre depleción del glutatión intracelular, metabolitos reactivos y radicales de oxígeno [21]. El grado de daño hepático depende de la dosis, duración de la exposición, nivel de actividad de las enzimas hepáticas y de la susceptibilidad individual. Estas alteraciones pueden producir desde disfunción hepática subclínica hasta necrosis hepática masiva [22]. El Kerosene y los combustibles basados en hidrocarburos son mezclas complejas de hasta 260 alifáticos y compuestos aromáticos de hidrocarburos (C6-C17; posiblemente más de 2.000 formas isoméricas), incluyendo diversas concentraciones de los tóxicos potenciales, tales como benceno, n-hexano, tolueno, xilenos, trimetilpentano, metoxietanol, naftalenos (incluyendo hidrocarburos aromáticos policíclicos (HAP), y algunas otras fracciones C9-C12 (es decir, n-propilbenceno, isómeros trimetilbenceno) [22][23]. Mientras que las exposiciones de combustible de hidrocarburos se producen por lo general en concentraciones por debajo de los límites permisibles de exposición actuales (PEL) para el combustible de estos derivados tipo Jet A, o de sus isómeros químicos, se desconoce si las interacciones a los aditivos o sinérgicos entre los derivados de hidrocarburos, hay interacción por medio de hasta a seis aditivos de rendimiento, y otros factores de exposición ambiental que puede dar lugar a imprevistos de toxicidad y a largo plazo cáncer [24,25].

Aunque dentro del contexto ocupacional de cada uno de los aviadores a estudio , se debe tener

en cuenta posibles factores de riesgo para tal alteración como son: la Ingesta de bebidas alcohólicas, Síndrome metabólico, Hiperlipidemias, exposición a tóxicos en la que podría incluirse la inhalación de hidrocarburos (combustible de aviones y helicópteros Jet A1 (JP4), antecedentes familiares de patologías hepáticas, Infecciones tropicales como malaria, dengue; entre otros. [26]

Lo observado en algunos pilotos en los que se les ha intentado estudiar la etiología de la elevación de sus enzimas hepáticas (bilirrubinas y/o transaminasas), han sido siempre diagnosticados como un cuadro de Síndrome de Gilbert, generalizando esto a todo un número de población específica, lo que podría ser incongruente con respecto a la prevalencia de aparición de este evento clínico en la población general, que apenas es de un 3-7% [27].

MATERIALES Y METODOS

Datos

Es un estudio descriptivo de corte transversal en el que realizo la revisión de 1716 historias clínicas correspondientes al control anual de los una población de aviadores de Colombia, realizados entre el 1 junio del 2010 y 1 de julio del 2011, observando los valores de las enzimas hepáticas disponibles (transaminasas y bilirrubinas). Los criterios de inclusión fueron ser miembro de la Aviación activo, en calidad de piloto, tripulante, área de mantenimiento, sanidad o administrativo 1637 casos (95.52%) y haber realizado control médico anual entre el 1 junio de 2010 al 1 de junio de 2011. Se determinaron como criterios de exclusión tener antecedentes médicos (hepatitis A, B, o C, cirrosis hepática, síndrome metabólico, consumo de bebidas alcohólicas, carcinoma hepático o metastásico) consignados en la historia clínica, siendo excluidos 77 (4.48%) historias clínicas, por antecedente de hepatitis A (3 casos), por síndrome metabólico (4 casos), por consumo de bebidas alcohólicas (11 casos), por consumo de medicamentos (6 casos) y por datos incompletos (55 casos)

Se utilizó para el análisis de los datos el paquete estadístico SPSS 19, las horas de vuelo como tiempo de exposición se cruzaron en tablas 2x2, con los resultados de las diferentes pruebas de función hepática (análisis de frecuencias y la prueba χ^2).

RESULTADOS

Para los 1637 casos se encontró una media para la edad de 32,47 (21-47) años, 1629 (99,52%) hombres y 8 (0,48%) mujeres.

La composición de la población de acuerdo a su labor se muestra en la (**Tabla 1.**) Siendo la mayoría tripulantes 783 (47,8%).

La distribución de acuerdo al número de horas de vuelo es de mayor predominio entre 1.001 y 2.000 horas como se muestra en la Tabla 2.

La media para las horas de vuelo fue de 1.336,13 (0-6.311) horas (**Tabla 3.**)

Aunque las media se encuentran dentro de límites normales, el rango máximo de las diferentes pruebas de función se encuentran alterados, como se muestra en la Tabla 4.

En las pruebas de χ^2 , donde se cruzaron la edad por grupos y exposición a horas de vuelo (Baja exposición < 1.000 horas y Alta exposición > 1.000, con la presencia de alteración en las pruebas de función hepática (AST< ALT< BILIRRUBINA TOTAL, DIRECTA E INDIRECTA) solo se encontró asociación entre la exposición a horas de vuelo y la alteración de la AST ($p=0,002$) y ALT ($p=0,005$), como se muestra en Las (**Tablas 5 y 6**); las tablas para la edad no tuvieron valores estadísticamente significativos con $p>0.05$.

Tabla 1. Distribución de frecuencia por cargo.

		CARGO			
		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válidos	ADMINISTRATIVO	243	14,8	14,8	14,8
	MIXTO	12	,7	,7	15,6
	PILOTO	545	33,3	33,3	48,9
	SAR	54	3,3	3,3	52,2
	TRIPULANTE	783	47,8	47,8	100,0
	Total	1637	100,0	100,0	

Tabla 2. Distribución de frecuencia por horas de vuelo.

GRUPO	HORAS	No. CASOS
NO VUELO	NINGUNA	295
PRINCIPIANTE	HASTA 1.000	388
MODERADO	HASTA 2.000	527
AVANZADO	HASTA 3.000	302
EXPERIMENTADO	MAS DE 3.000	120
TOTAL		1632

Tabla 3. Media, valores máximos y mínimos de las horas de vuelo.

HORAS DE VUELO		
N	Válidos	1637
	Perdidos	0
Media		1336,13
Desv. típ.		1042,054
Mínimo		0
Máximo		6311

DISCUSIÓN

No hay estudios específicos relacionados con estas alteraciones en el campo de la aviación militar o comercial, pero se conocen los diferentes efectos nocivos sobre la alteración de la función hepática producidos por la exposición a vapores de hidrocarburos (combustibles JET A1 - JP4, solventes, grasas, lubricantes y pinturas) utilizados para la operación y mantenimiento de aeronaves, por el consumo de drogas hepatotóxicas y de abuso como el alcohol, así como sufrir enfermedades virales, cardíacas, neoplasias primarias o metastásicas hepáticas, y el síndrome metabólico, entre otras patologías.

LIMITACIONES

El manejo de la información en este grupo de población hace difícil su consulta, el costo de los exámenes requeridos, el conocimiento detallado de las condiciones y hábitos individuales en el consumo de alimentos, medicamentos y tóxicos mencionados hacen más dispendioso llegar a un resultado satisfactorio.

Las limitaciones de confidencialidad que se requieren por la importancia que este grupo poblacional representa para la seguridad nacional y para la salud de cada uno ellos ya que una disfunción hepática tiene grandes repercusiones individuales, sociales y económicas.

CONCLUSIÓN

Hay asociación entre el número de horas de vuelo (Medidor indirecto del tiempo de exposición) y la elevación de la AST y la ALT. Para establecer una relación específica se requiere la aplicación de estudios de seguimiento y la inclusión de otros factores (variables) que alteran las pruebas función hepática, como la medición de la exposición a tóxicos volátiles de los diferentes combustibles y solventes utilizados en la industria aeronáutica, militar, comercial y privada.

Tabla 4. Media, valores máximos y mínimos para las pruebas de función hepática.

		BILIRRUBINA DIRECTA	BILIRRUBINA TOTAL	BILIRRUBINA INDIRECTA	ALT	AST
N	Válidos	1636	1637	1636	1636	1634
	Perdidos	1	0	1	1	3
	Media	,21883	,7572	,5418	26,060244	32,448898
	Desv. típ.	,121520	,38666	,31273	11,3516620	22,9270608
	Mínimo	,010	,10	,01	1,0600	,0000
	Máximo	1,420	2,96	2,53	130,0000	272,0000

Tabla 5. Tabla de contingencia Horas de vuelo/ AST.

			AST (agrupado)		Total
			NORMAL	ALTERADO	
HORAS DE VUELO (agrupado)	BAJA EXPOSICION	Recuento	574	109	683
		% dentro de HORAS DE VUELO (agrupado)	84,0%	16,0%	100,0%
		% dentro de AST (agrupado)	43,7%	34,2%	41,8%
	ALTA EXPOSICION	Recuento	741	210	951
		% dentro de HORAS DE VUELO (agrupado)	77,9%	22,1%	100,0%
		% dentro de AST (agrupado)	56,3%	65,8%	58,2%
Total	Recuento	1315	319	1634	
	% dentro de HORAS DE VUELO (agrupado)	80,5%	19,5%	100,0%	
	% dentro de AST (agrupado)	100,0%	100,0%	100,0%	

Tabla 6. Tabla de contingencia Horas de vuelo / ALT.

			ALT (agrupado)		Total
			NORMAL	ALTERADO	
HORAS DE VUELO (agrupado)	NO VUELO	Recuento	288	8	296
		% dentro de HORAS DE VUELO (agrupado)	97,3%	2,7%	100,0%
		% dentro de ALT (agrupado)	18,4%	11,1%	18,1%
	PRINCIPIANTE	Recuento	376	12	388
		% dentro de HORAS DE VUELO (agrupado)	96,9%	3,1%	100,0%
		% dentro de ALT (agrupado)	24,0%	16,7%	23,7%
	MODERADO	Recuento	491	38	529
		% dentro de HORAS DE VUELO (agrupado)	92,8%	7,2%	100,0%
		% dentro de ALT (agrupado)	31,4%	52,8%	32,3%
	AVANZADO	Recuento	294	9	303
		% dentro de HORAS DE VUELO (agrupado)	97,0%	3,0%	100,0%
		% dentro de ALT (agrupado)	18,8%	12,5%	18,5%
	EXPERIMENTADO	Recuento	115	5	120
		% dentro de HORAS DE VUELO (agrupado)	95,8%	4,2%	100,0%
		% dentro de ALT (agrupado)	7,4%	6,9%	7,3%
	Total	Recuento	1564	72	1636
		% dentro de HORAS DE VUELO (agrupado)	95,6%	4,4%	100,0%
		% dentro de ALT (agrupado)	100,0%	100,0%	100,0%

Aunque estos resultados no son específicos y concluyentes, sirven como base de investigaciones futuras que permitan encontrar si hay una relación causa-efecto entre la actividad de los aviadores y la alteración de las pruebas de función hepática.

Se requiere de un diseño controlado que permita establecer cuál o cuáles son las posibles causas de estas alteraciones puestas de manifiesto en este estudio, tales como monitoreo de la concentración de los tóxicos mencionados en las aeronaves y en las áreas de mantenimiento, así como la aplicación de encuestas que permitan conocer los hábitos de cada individuo, para poder descartar otras posibles causas de estas alteraciones.

BIBLIOGRAFIA

1. Ladero JM. Hacia una estrategia diagnóstica de las enfermedades hepáticas. *An Med Interna (Madrid)* 2007; 24: 1-2.
2. Gutiérrez - Grobe Y, Ponciano -Rodríguez G, Méndez - Sánchez. Viral hepatitis infection and insulin resistance: a review of the pathophysiological mechanisms. *N. Salud Pública Mex.* 2011; 53 Suppl 1:S46-51.
3. *Bioquímica hepática* . (s.f.). Recuperado el 5 de Noviembre de 2011, de Papel del hígado en la regulación del metabolismo: <<http://bioweb.uv.es/bioquimica/Documentos/JVCastell/Regulacionhepaticadelmetabolismo.pdf> >
4. *Hepatitis* . (s.f.). Recuperado el 20 de Agosto de 2011, de Enfermedades del hígado : < <http://hepatitis.cl/bilirrubina.html> >
5. *Transaminasas.com*. (s.f.). Recuperado el 12 de Octubre de 2011, de. <http://www.transaminasas.com/anlisis_de_transaminasas_como_ndice_de_enfermedad >
6. Dr. Martin Tagle A. Profesor Asociado de Medicina UPCH Fisiología Hepática Traducido y adaptado del libro “Gastrointestinal Physiology”, por Kim E. Barrett. McGraw-Hill Companies, 2006, con autorización de la Editorial. Recuperado el 10 de Diciembre de 2011, <<http://www.scribd.com/doc/15578338/fisiologia-hepatica> >
7. Kawaguchi T, Mochizuki K, Kizu T, Miyazaki M, Yakushijin T, Tsutsui S, Morii E, Takehara T biopsy. *World J Gastroenterol.* 2012 Jan 7; 18 (1):90-5.
8. A. Moreno Bohórquez, I. González (COL) Utilidad de los parámetros analíticos en el diagnóstico de las enfermedades hepáticas *AN. MED. INTERNA (Madrid)* Vol. 24, N.º 1, pp. 38-46, 2007.
9. C. VIEIRA PASCUAL, y col. Evaluación de enzimas hepáticas alteradas en pacientes con marcadores clínicos diagnósticos negativos. Vol. 12 – Núm. 3 – Marzo 2002 *MEDIFAM*, 2002; 3: 214-217 Centro de Salud de Torreldones. Unidad Docente de Medicina de Familia y Comunitaria. Área 6 INSALUD. Madrid.
10. W Stuart A Smellie, Stephen D Ryder *Biochemical “liver function tests” BMJ* 2006; 333:481–3.
11. Giannini EG, Testa R, Savarino V *Liver Enzyme Alteration: A Guide for Clinicians Canadian Medical Association Journal* 172(3):367-379, Feb 2005.
12. A. Cuadrado and J. Crespo *Hypertransaminasemia in patients with negative viral markers Revista Española de Enfermedades Digestivas* 1130-0108/2004/96/7/484-500.
13. M. LÓPEZ-DIÉGUEZ PUERTA, V. CASAL ESTEBAN, Col. Servicio de Medicina Interna. Hospital Universitario la Paz. Madrid *Esteatohepatitis no alcohólica, el enigma de una mala evolución. AN. MED. INTERNA (Madrid)* Vol. 22, N.º 2, pp. 85-87, 2005.
14. Alba Y. Jiménez Hernández, Mauricio Alberto Melo P. Caracterización de la función hepática en un grupo de pacientes

- con dengue en el departamento del Meta. Rev.Col.Gastroenterol v.19 n.3 Bogotá set. 2004.
15. Nicholas L. Rider, D.O., and Timothy J. Craig, D.O Liver enzyme elevation and normal pulmonary function in an adult with a declining forced expiratory volume in 1 second. (Allergy Asthma Proc 29:345–348, 2008; doi: 10.2500/aap.2008.29.3120).
 16. Kobayashi A, Kikukawa A. Increased Formaldehyde In Jet Engine Exhaust With Changes To JP-8, Lower Temperature, And Lower Humidity Irritates Eyes And Respiratory Tract. Aviat Space Environ Med. 2000 Apr; 71(4):396-9.
 17. Smith KW, Proctor SP, Ozonoff A, Mcclean MD. Inhalation Exposure to Jet Fuel (JP8) Among U.S. Air Force Personnel. J Occup Environ Hyg. 2010 Oct; 7(10):563-72.
 18. Pleil JD, Smith LB, SD personal Exposure to JP-8 Jet Fuel Vapors and Exhaust at Air Force Bases. Environ Health Perspect. 2000 Mar; 108(3):183-92.
 19. Smith KW, Proctor SP, Ozonoff AL, Mcclean MD. Urinary Biomarkers Of Occupational Jet Fuel Exposure Among Airforce Personnel. J Expo Sci Environ Epidemiol. 2012 Jan; 22(1):35-45. Doi: 10.1038/Jes.2011.38. Epub 2011 Nov 2.
 20. Mcdougal JN, Rogers JV. Local And Systemic Toxicity Of JP-8 From Cutaneous Exposures. Toxicol Lett. 2004 Apr 1; 149(1-3):301-8.
 21. Glenn D. Ritchie, Kenneth R. Still, John Rossi Iii, Marni Y.-V. Bekkedal, Andrew J. Bobb, Darryl P. Arfsten Biological And Health Effects Of Exposure Tokerosene-Based Jet Fuels And Performance Additives Journal Of Toxicology And Environmental Health, Part B, 6:357–451, 2003.
 22. National Research Council (NRC). 1996. Permissible Exposure Levels for Selected Military Fuel Vapors. Washington DC: National Academy Press.
 23. National Research Council (NRC). Board On Environmental Studies Of Toxicology (BEST). 2003. Toxicologist assessment Of Jet-Propulsion Fuel-8. Washington, DC: National Academy Press.
 24. Mattie DR, Sterner TR. Past, Present And Emerging Toxicity Issues for Jet Fuel. Toxicol Appl Pharmacol. 2011 Jul 15; 254(2):127-32. Epub 2011 Feb 4.
 25. Grant GM, Jackman SM, Kolanko CJ, JP-8 jet fuel-induced DNA damage in H4IIE rat5 hepatoma cells Stenger DA Mutat Res. 2001 Jan 25; 490(1):67-75.
 26. Tu RH, Mitchell CS, Kay GG, Risby TH. Human exposure to the jet fuel, JP-8. Aviat Space Environ Med 2004; 75:49 – 59.
 27. GOERRES H-P, WEBER F. Elevated bilirubin and visual perception in pilots. Aviat Space Environ Med 2003; 74:278–80.