

# ผลของการเปลี่ยนแปลงของอากาศต่อ โรคจมูกอักเสบภูมิแพ้

## (Impact of Climate Change on Allergic Rhinitis)

โรคจมูกอักเสบภูมิแพ้ เป็นโรคที่มีความผิดปกติของระบบภูมิคุ้มกันของร่างกายชนิดที่มีอาการแสดงทางจมูก เกิดหลังจากได้รับสารก่อภูมิแพ้เข้าไปทำปฏิกิริยากับ IgE (IgE mediated type I hypersensitivity reaction) เกิดการอักเสบของเยื่อบุจมูก ทำให้เกิดอาการคัน น้ำมูกไหล จาม และคัดจมูก ตั้งแต่เล็กน้อยจนถึงเป็นมาก จนทำให้คุณภาพชีวิตทั้งทางด้านร่างกาย, จิตใจ และการเข้าสังคมแย่ลง เมื่อเทียบกับคนปกติทั่วไป<sup>1</sup> นอกจากนี้ ค่าใช้จ่ายในการรักษาโรคนี้อีกมีมูลค่าสูงด้วย การที่ผู้ป่วยโรคนี้ไม่ได้รับการรักษาอย่างถูกต้อง อาจเกิดโรคแทรกซ้อนตามมาได้ เช่น หูชั้นกลางอักเสบ, โรคหืด, ไซนัสอักเสบ, ริดสีดวงจมูก และนอนกรน และ/หรือภาวะหยุดหายใจขณะหลับ.

โรคจมูกอักเสบภูมิแพ้เป็นโรคที่พบได้บ่อยในประเทศไทย และประเทศอื่นๆ ทั่วโลก อุบัติการณ์ของโรคนี้พบได้ประมาณร้อยละ 10-25 ของประชากรทั่วไป<sup>2, 3</sup> อุบัติการณ์ของโรคจมูกอักเสบภูมิแพ้นี้มีแนวโน้มสูงขึ้นเรื่อยๆ โดยเฉพาะในเมืองใหญ่ ที่มีมลพิษทางอากาศเพิ่มขึ้น เชื่อว่าการที่มีปริมาณของสารก่อภูมิแพ้ และสารระคายเคืองในอากาศมากขึ้น (จากการเปลี่ยนแปลงของอากาศและมลพิษทางอากาศ) และประชากรสัมผัสกับสารดังกล่าวในอากาศมากขึ้น ทำให้พบผู้ป่วยเพิ่มขึ้น.

สำหรับโรคจมูกอักเสบภูมิแพ้ จะพบในเด็กชายบ่อยกว่าเด็กหญิง แต่ในผู้ใหญ่จะพบในผู้หญิงได้บ่อยกว่าผู้ชาย โรคจมูกอักเสบภูมิแพ้นี้มักจะเริ่มแสดงอาการในวัยเรียนหรือวัยรุ่น.

### สาเหตุ

โรคจมูกอักเสบภูมิแพ้ เป็นโรคที่เกิดจากหลายสาเหตุ (multifactorial disease) สามารถแบ่งสาเหตุหลักได้ 3 ประการ คือ



ปารยะ อาศนะเสน พ.บ.,  
รองศาสตราจารย์  
สาขาโรคจมูกและโรคภูมิแพ้  
ภาควิชาโสต นาสิก ลาริงซ์วิทยา  
คณะแพทยศาสตร์ศิริราชพยาบาล  
มหาวิทยาลัยมหิดล

**1. Predisposing factor** ปัจจัยที่เป็นสาเหตุหลัก ได้แก่ เรื่องของพันธุกรรม (heredity) โดยผู้ป่วยที่เป็นโรคภูมิแพ้ (atopic disease) มีความผิดปกติของ immune response (IR) gene ซึ่งทำหน้าที่ควบคุมการสร้างภูมิคุ้มกันของร่างกายและ gene ที่ผิดปกตินี้สามารถถ่ายทอดไปยังลูกและหลานได้<sup>4</sup>

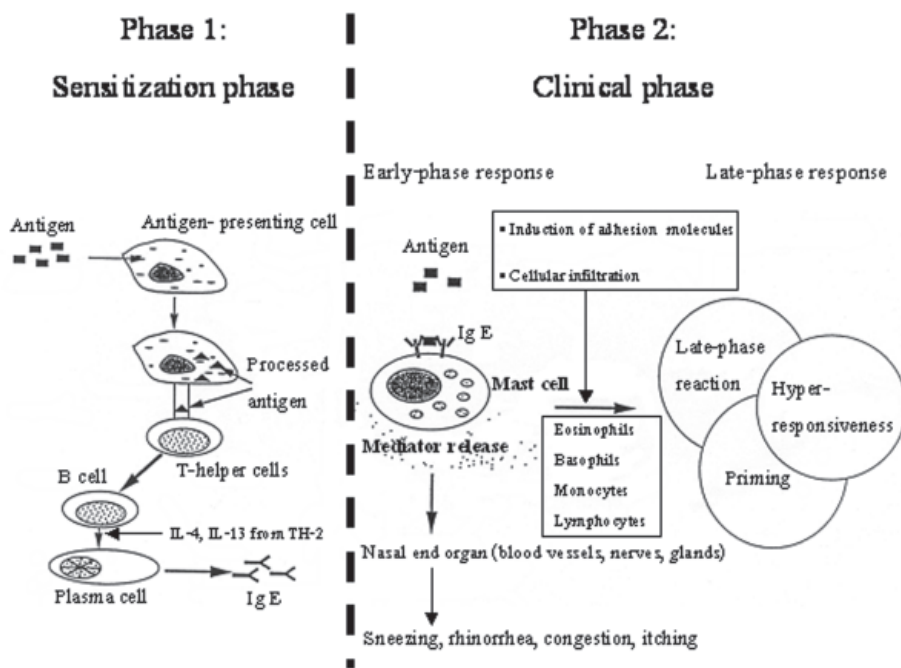
**2. Primary or specific factor** ปัจจัยที่เป็นสาเหตุโดยตรง ได้แก่ สิ่งที่ทำให้ผู้ป่วยแพ้ หรือสารก่อภูมิแพ้ (allergen) ชนิดที่ทำให้เกิดอาการได้บ่อย คือ สารที่อยู่ในอากาศ (aeroallergen) และเข้าสู่ร่างกายโดยการหายใจ (inhalant) เช่น ฝุ่นบ้าน (house dust), ตัวไรในฝุ่นบ้าน (house dust mite), เกสรพืช (pollen), ชิ้นส่วนหรือสิ่งขับถ่ายของแมลงที่อาศัยอยู่ในบ้าน เช่น แมลงสาบ, ยุง, แมลงวัน, มด สารก่อภูมิแพ้ที่สำคัญที่สุดในฝุ่น คือ ตัวไรฝุ่น ซึ่งสารก่อภูมิแพ้นั้น มีอยู่ทั้งในตัวไร และในสิ่งขับถ่ายของมัน.

**3. Secondary or precipitating factors** คือ เหตุเสริมที่ทำให้อาการแสดงออกมา หรือมีอาการมากขึ้น ได้แก่ โรคติดเชื้อ, สารระคายเคือง (direct

irritants) เช่น กลิ่นฉุน, ควันต่างๆ, ฝุ่นละอองทุกประเภท, physical factors เช่น การออกกำลังกาย, การเปลี่ยนแปลงอย่างรวดเร็วของอุณหภูมิ, psychic factor เช่น เครียด, วิตกกังวล, ความผิดปกติทางกายวิภาคในจมูก เช่น ผนังกันช่องจมูกคด (deviated nasal septum), septal spur เป็นต้น.

**พยาธิสรีรวิทยาของโรคจมูกอักเสบภูมิแพ้**

การอักเสบจากภูมิแพ้ประกอบด้วย sensitization phase (ภาพที่ 1) ซึ่งมีการสร้าง IgE หลังจากสัมผัสกับสารก่อภูมิแพ้ และ clinical phase ทำให้มีอาการต่างๆ ระหว่างสัมผัสกับสารก่อภูมิแพ้นั้น clinical phase นี้ยังแบ่งออกเป็น early-phase response ซึ่งเกี่ยวข้องกับ degranulation ของ mast cell และ late-phase response ซึ่งเกี่ยวข้องกับการเพิ่มขึ้นของ inflammatory cells ในเยื่อจมูก และมีการหลั่ง cytokines มากขึ้น cytokines และ mediators เหล่านี้ทำให้เกิด expression ของ adhesion molecules และการสร้าง chemoattractants เพื่อ



ภาพที่ 1. แผนภูมิแสดงพยาธิสรีรวิทยาของการอักเสบจากภูมิแพ้<sup>5</sup>

ดึงดูดเซลล์ต่างๆ เข้ามาในเยื่อจมูกเกิด late-phase response มีการสร้าง inflammatory mediators มากขึ้น และไปเพิ่มการตอบสนองของเยื่อจมูก ทำให้เยื่อจมูกไว (hyperresponsiveness) ต่อสารก่อภูมิแพ้มากเป็นพิเศษที่เรียกว่า priming effect นอกจากนี้ผู้ป่วยยังมีความไวต่อสารอื่นๆ ที่ไม่ใช่สารก่อภูมิแพ้ด้วย เช่น อากาศเย็น, สารระคายเคือง ซึ่งผลของกระบวนการดังกล่าว อาจหายเองได้ หรือทำให้เกิดภาวะแทรกซ้อนตามมาได้.<sup>5</sup>

### ผลของการเปลี่ยนแปลงของอากาศต่อโรคจมูกอักเสบภูมิแพ้

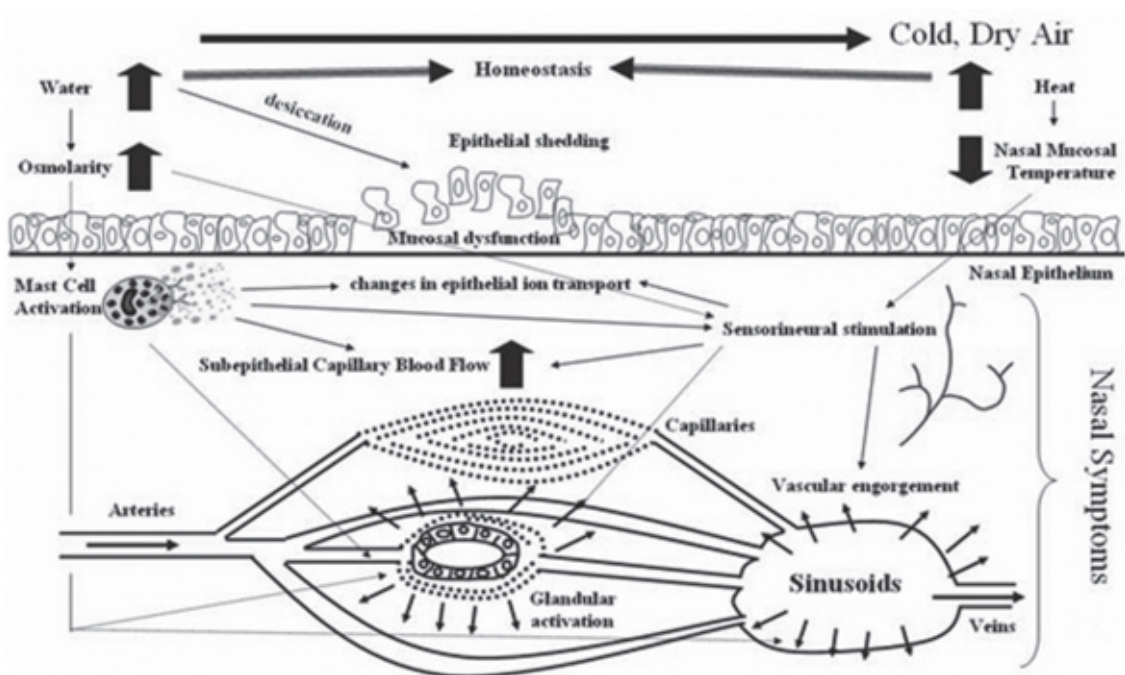
ในปัจจุบัน มีการเปลี่ยนแปลงของอากาศและภัยธรรมชาติเพิ่มมากขึ้น ซึ่งเชื่อว่าเกิดจากอุณหภูมิของโลกที่สูงขึ้น (global warming หรือ green house effect) จากการเพิ่มขึ้นของก๊าซคาร์บอนไดออกไซด์ (CO<sub>2</sub>) อย่างต่อเนื่อง ผลของการเปลี่ยนแปลงของอากาศต่อโรคจมูกอักเสบภูมิแพ้ แบ่งได้เป็น

**1. การกระตุ้นเยื่อจมูกโดยตรง** การเปลี่ยนแปลงของอากาศที่เกิดขึ้นนั้น จะเกิดในรูปแบบใด ขึ้นอยู่กับความสูง, บริเวณที่ตั้ง, ลักษณะทางภูมิศาสตร์ของบริเวณนั้นๆ ซึ่งมักเกี่ยวข้องกับสิ่งแวดล้อมบริเวณนั้นๆ ด้วย เช่น มีการใช้ภูมิประเทศทำอะไร, อยู่ในตัวเมือง หรืออยู่ในชนบทที่ห่างออกไป, มีโรงงานอุตสาหกรรมหรือสิ่งก่อสร้าง ยานพาหนะ มากน้อยเพียงใด โดยทำให้มีการเปลี่ยนแปลงอย่างรวดเร็วของอุณหภูมิ, พายุ, ฝนตก, หิมะตก, คลื่นในทะเล เนื่องจากเยื่อจมูกของผู้ป่วยโรคจมูกอักเสบภูมิแพ้ มีความไวต่อการกระตุ้นมากผิดปกติ ทั้งสารก่อภูมิแพ้ (specific hyperresponsiveness หรือ priming effect) และสารที่ไม่ใช่สารก่อภูมิแพ้ (non-specific hyperresponsiveness)<sup>6, 7</sup> การเปลี่ยนแปลงของอากาศดังกล่าว จึงสามารถกระตุ้นให้ผู้ป่วยโรคจมูกอักเสบภูมิแพ้มีอาการมากขึ้นได้ โดยมีผลต่อเหตุเสริมที่ทำให้อาการของโรคแสดงออกมา หรือมีอาการมากขึ้น (secondary or precipitating factors).

ปัจจุบัน มนุษย์มีแนวโน้มที่จะใช้เครื่องปรับอากาศมากขึ้น (เยื่อจมูกสัมผัสกับอากาศเย็นอยู่ตลอดเวลา)<sup>8</sup> ทั้งเวลาอยู่บ้าน และที่ทำงาน เนื่องจากอุณหภูมิของโลกร้อนขึ้น นอกจากนั้น เมื่อมีการเปลี่ยนแปลงของอากาศอย่างรวดเร็ว เช่น จากเย็นเป็นร้อน, การเกิดพายุ, ฝนตก, ลมพัดแรง, การเปลี่ยนแปลงความดันบรรยากาศ จะทำให้มนุษย์อยู่ภายในที่ปกอาศัย ซึ่งใช้เครื่องปรับอากาศมากขึ้น ทำให้มีการอักเสบเรื้อรังของเยื่อจมูกเพิ่มมากขึ้น เนื่องจาก เมื่อเยื่อจมูกสัมผัสกับอากาศที่เย็น จะมีการสูญเสียน้ำและความร้อนจากเยื่อจมูก (ภาพที่ 2) การสูญเสียน้ำทำให้เกิดภาวะ hyperosmolarity ของ nasal epithelial lining fluid ซึ่งจะกระตุ้นให้เกิด mast cell activation และเกิดการกระตุ้นเส้นประสาทรับสัมผัสในเยื่อจมูก การสูญเสียความร้อนจะทำให้อุณหภูมิของเยื่อจมูกลดลง ซึ่งจะช่วยกระตุ้นเส้นประสาทรับสัมผัสในเยื่อจมูกเช่นกัน การสูญเสียน้ำซึ่งเยื่อจมูกไม่สามารถปรับตัวได้ทัน อาจทำให้เกิด nasal epithelial damage ผลของ mast cell activation และการหลั่ง mediators ออกมา ทำให้ผู้ป่วยมีอาการคัน, จาม, คัดจมูก และน้ำมูกไหลได้ ดังนั้น ยิ่งใช้เครื่องปรับอากาศมากขึ้น เยื่อจมูกของผู้ป่วยโรคจมูกอักเสบภูมิแพ้ จึงยังมีความไวต่อการกระตุ้นเพิ่มมากขึ้น.

### 2. การเปลี่ยนแปลงของอากาศมีผลต่อสารก่อภูมิแพ้ทั้งใน (indoor allergen) และนอก (outdoor allergen) ที่พักอาศัย

**2.1 การเปลี่ยนแปลงของอากาศที่มีผลต่อสารก่อภูมิแพ้ภายนอกที่พักอาศัย (outdoor allergen)** เช่น ละอองเกสร (pollen) สามารถกระตุ้นปฏิกิริยาการอักเสบจากภูมิแพ้ให้มากขึ้นได้ การทำกิจกรรมประจำวันของมนุษย์ ทำให้มีระดับของก๊าซ CO<sub>2</sub> ในบรรยากาศสูงขึ้น ซึ่งจะทำให้มีการเปลี่ยนแปลงของอากาศ<sup>10</sup> โดยทำให้โลกร้อนขึ้น การเปลี่ยนแปลงดังกล่าว มีผลต่อการเจริญเติบโตของพืช และการออกดอกของต้นไม้ต่างๆ<sup>11</sup> เช่น มีการผลิตของละออง



ภาพที่ 2. แผนภูมิแสดงพยาธิสรีรวิทยาของการที่อากาศเย็นทำให้เกิดการอักเสบของจมูก.<sup>9</sup>

เกสรเพิ่มมากขึ้น<sup>12, 13</sup> ต้นไม้ต่างๆ โตเร็วขึ้น และโตเต็ม ที่ก่อนกำหนด และมีความสามารถในการก่อปฏิกิริยา การอักเสบจากภูมิแพ้ (allergenicity) ของละออง- เกสรเพิ่มขึ้นด้วย<sup>14, 15</sup> ต้นไม้เองมีการออกดอกเร็ว ขึ้น<sup>16, 17</sup> และมีระยะเวลาในการผลิตละอองเกสรนาน ขึ้น<sup>18</sup> ซึ่งการเปลี่ยนแปลงของอากาศที่มีผลต่อสารก่อ ภูมิแพื่อดังกล่าวนี้ จะทำให้คนปกติ มีโอกาสสัมผัสกับ สารก่อภูมิแพ้มากขึ้น เกิด sensitization มากขึ้น โดยเฉพาะเด็ก ทำให้มีโอกาสแพ้สารก่อภูมิแพ้ชนิด นั้นได้ในอนาคต และทำให้อุบัติการณ์ของโรคจมูก อักเสบภูมิแพ้เพิ่มมากขึ้น<sup>19</sup> หรือผู้ป่วยที่เป็นโรคจมูก อักเสบภูมิแพ้อยู่แล้ว มีอาการมากขึ้นได้ (ภาพที่ 3).

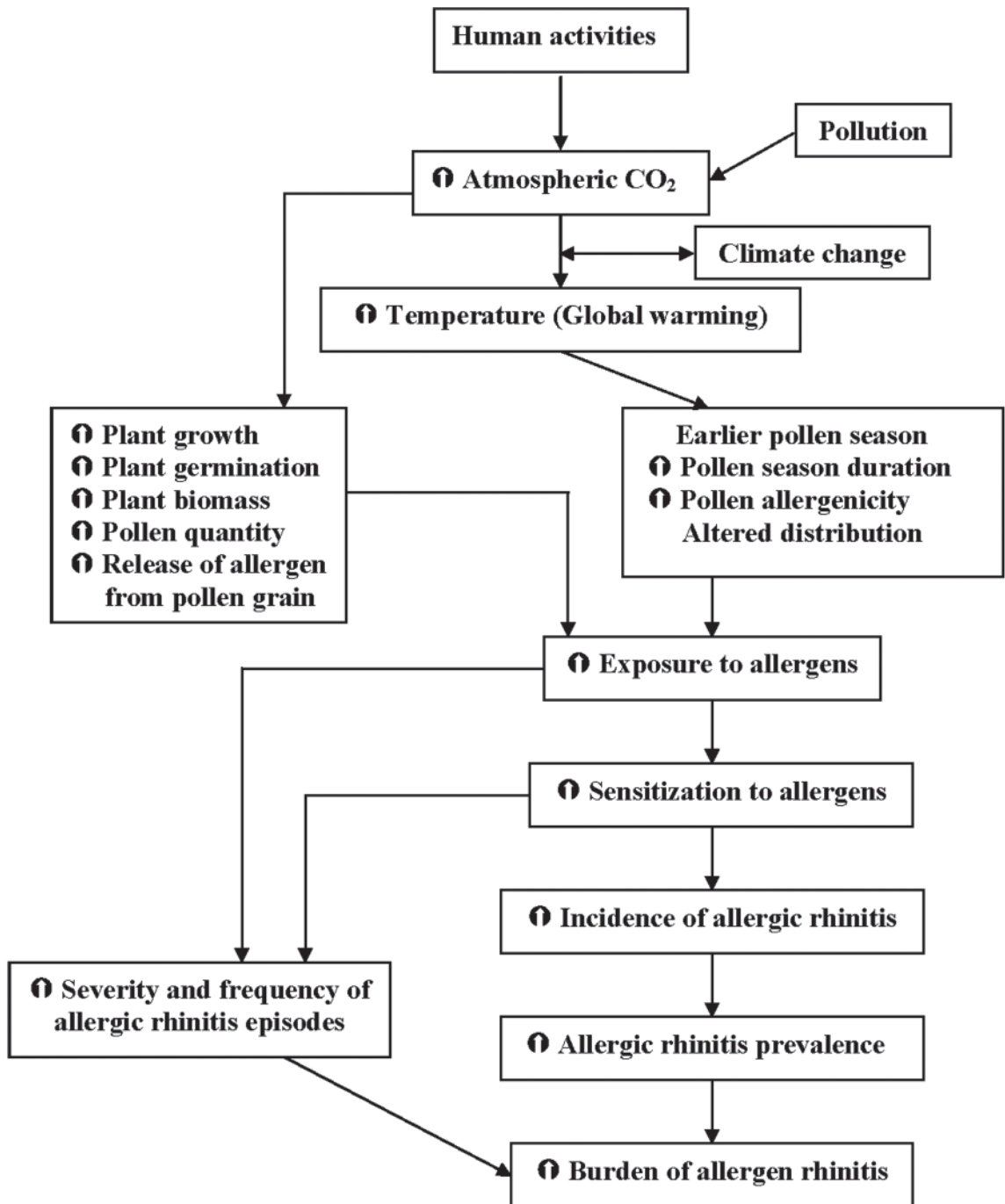
**2.2 การเปลี่ยนแปลงของอากาศที่มีผล ต่อสารก่อภูมิแพ้ภายในที่พักอาศัย (indoor allergen)** อุณหภูมิและความชื้นที่เกิดจากการ เปลี่ยนแปลงของอากาศ อาจมีผลต่อสารก่อภูมิแพ้ บางชนิดภายในบ้าน หรืออาคารได้ เช่น การที่มีฝน ตกหนักหรือน้ำท่วม จากการเปลี่ยนแปลงของอากาศ

อาจทำให้มีปริมาณของเชื้อรา ซึ่งมักชอบที่ที่มี ความชื้นสูงเพิ่มขึ้น และอาจทำให้พวกแมลงหนีน้ำ เข้าสู่ที่พักอาศัยของคน ทำให้มีปริมาณของสารก่อ ภูมิแพ้จากแมลงเพิ่มขึ้น.

การเปลี่ยนแปลงของอากาศ จึงสามารถกระตุ้น ให้ผู้ป่วยโรคจมูกอักเสบภูมิแพ้มีอาการมากขึ้นได้ โดยมีผลต่อปัจจัยที่เป็นสาเหตุโดยตรง (primary or specific factor).

### 3. การเปลี่ยนแปลงของอากาศที่มีผลต่อภาวะมลพิษทางอากาศ

เนื่องจากความรุ่งเรืองพัฒนาในการทำอุตสาหกรรมของประเทศ และมีโรงงานผลิตสิ่งต่างๆ เกิดขึ้น มากมาย รวมทั้งการใช้ยานพาหนะที่เพิ่มมากขึ้น ทำให้เกิดมลพิษทางอากาศเพิ่มมากขึ้น ได้แก่ ก๊าซ โอโซน (O<sub>3</sub>), ก๊าซไนโตรเจนไดออกไซด์ (NO<sub>2</sub>), ก๊าซ ซัลเฟอร์ไดออกไซด์ (SO<sub>2</sub>), diesel exhaust particle (DEP), ฝุ่นละอองที่มีอนุภาคขนาดเล็กกว่า 10 ไมครอน (particulate matters 10 หรือ PM<sub>10</sub>) ซึ่งมลพิษ



ภาพที่ 3. แผนภูมิแสดงความสัมพันธ์ระหว่างการเปลี่ยนแปลงของอากาศ และการเพิ่มขึ้นของอุบัติการณ์ และความรุนแรงของโรคจมูกอักเสบภูมิแพ้ โดยการเปลี่ยนแปลงจำนวนของพืช และละอองเกสร.

ทางอากาศเหล่านี้ สามารถทำให้เกิดผลเฉพาะที่ คือ การระคายเคืองของเยื่อบุจมูกทำให้เกิดการอักเสบของเยื่อบุจมูก มีการสร้าง proinflammatory cytokines, chemokines, adhesion molecules และมีการเพิ่มขึ้นของ inflammatory cells ในเยื่อบุจมูก<sup>20</sup> เกิดอาการคัน, จาม, แสบ, คัดจมูก, น้ำมูกไหลได้ นอกจากนี้มีมลพิษทางอากาศ อาจทำให้เกิด nasal mucosal damage และ impaired mucociliary clearance ทำให้สารระคายเคืองในอากาศเข้าไปกระตุ้นเยื่อบุจมูกได้มากขึ้น ซึ่งถ้าเยื่อบุจมูกบวมอยู่เป็นระยะเวลานาน อาจอุดตันรูเปิดของไซนัส ทำให้เกิดไซนัสอักเสบตามมาได้<sup>21</sup> หรือทำให้เยื่อบุรอบท่อยูสเตเชียน (ท่อที่เชื่อมต่อระหว่างหูชั้นกลาง และโพรงหลังจมูก และมีหน้าที่ช่วยปรับความดันของหูชั้นกลางให้เท่ากับบรรยากาศภายนอก) บวม ทำให้มีการทำงานของท่อยูสเตเชียนที่ผิดปกติ และนำไปสู่โรคหูชั้นกลางอักเสบแบบมีน้ำขัง (otitis media with effusion) หรือหูชั้นกลางอักเสบเฉียบพลันได้ นอกจากนี้ สารเคมีเหล่านี้บางส่วนถูกดูดซึมผ่านเยื่อบุจมูกเข้าไปในร่างกายด้วย ซึ่งร่างกายจะมีกลไกในการกำจัด คือ oxidation, reduction, conjugation และ degradation<sup>22</sup> สารเคมีเหล่านี้จะไปลดการทำงานของ T-suppressor cells ทำให้การทำงานของ T-helper cells มากขึ้น (T-helper type-2-like phenotype) ซึ่งจะไปกระตุ้น B cell ให้มีการสร้าง immunoglobulin มากขึ้น ทำให้ปฏิกิริยาการอักเสบจากภูมิแพ้เพิ่มขึ้น ยิ่งทำให้เยื่อบุจมูกไวต่อการถูกกระตุ้นโดยสิ่งต่างๆ มากขึ้น ทำให้สารก่อภูมิแพ้แม้เพียงเล็กน้อยก็กระตุ้นทำให้เกิดอาการ

#### เอกสารอ้างอิง

1. Juniper EF, Guyatt GH. Development and testing of a new measure of health status for clinical trials in rhinoconjunctivitis. *Clin Exp Allergy* 1991; 21:77-83.
2. International Rhinitis Management Working Group. International Consensus Report on Diagnosis and Management of Rhinitis. *Allergy*

ได้.<sup>21</sup>

มลพิษของอากาศดังกล่าว มีผลทำให้เกิดการเปลี่ยนแปลงของอากาศ โดยทำให้โลกร้อนขึ้น การเปลี่ยนแปลงของอากาศเอง สามารถทำให้มลพิษอากาศรวมตัวกันอยู่ที่ใดที่หนึ่ง โดยเฉพาะบริเวณที่ใกล้พื้นดินได้ ทำให้ผู้ป่วยโรคจมูกอักเสบภูมิแพ้ มีโอกาสสัมผัสกับมลพิษทางอากาศเพิ่มขึ้น ดังนั้นการเปลี่ยนแปลงของอากาศ และมลพิษทางอากาศสามารถร่วมกันเพิ่มอุบัติการณ์ของโรคจมูกอักเสบภูมิแพ้<sup>23, 24</sup> และทำให้ผู้ป่วยโรคจมูกอักเสบภูมิแพ้ มีอาการมากขึ้นได้<sup>25</sup> โดยมีผลต่อเหตุเสริมที่ทำให้อาการของโรคแสดงออกมา หรือมีอาการมากขึ้น (secondary or precipitating factors).

**โดยสรุป** จะเห็นได้ว่าการเปลี่ยนแปลงของอากาศมีผลต่อระบบทางเดินหายใจส่วนต้น โดยเฉพาะในผู้ป่วยที่เป็นโรคจมูกอักเสบภูมิแพ้ โดยสามารถกระตุ้นเยื่อบุจมูกโดยตรง หรือเพิ่มปริมาณสารก่อภูมิแพ้ทั้งใน (indoor allergen) และนอก (outdoor allergen) ที่พักอาศัย หรือทำให้ผู้ป่วยมีโอกาสสัมผัสกับมลพิษทางอากาศเพิ่มขึ้น ทำให้ผู้ป่วยมีอาการบ่อยและรุนแรงมากขึ้น และอาจเพิ่มอุบัติการณ์ของโรคจมูกอักเสบภูมิแพ้ และโรคแทรกซ้อนให้สูงขึ้นได้ จึงมีความสำคัญ และจำเป็นที่มนุษย์จะต้องพยายามป้องกัน หรือทำให้เกิดการเปลี่ยนแปลงของอากาศในโลกเราน้อยที่สุดเท่าที่จะเป็นไปได้ เช่น การลดภาวะโลกร้อนและมลพิษทางอากาศ รวมทั้งให้การรักษาและป้องกันโรคจมูกอักเสบภูมิแพ้ และโรคแทรกซ้อนอย่างถูกต้องและเหมาะสม.

- 1997; 8:161-76.
4. Mc Devitt HO, Benacerraf B. Genetic control of specific immune responses. *Adv Immunol* 1969; 11:31-74.
  5. Naclerio RM. Pathophysiology of perennial allergic rhinitis. *Allergy* 1997; 2 (Suppl. 36): 7-13.
  6. Ciprandi G, Buscaglia S, Pesce G, et al. Minimal persistent inflammation is present at mucosal level in patients with asymptomatic rhinitis and mite allergy. *J Allergy Clin Immunol* 1995; 96:971-79.
  7. Walden SM, Proud D, Lichtenstein LM, Kagey-Sobotka A, Naclerio RM. Antigen-provoked increase in histamine reactivity : observations on mechanisms. *Am Rev Respir Dis* 1991; 144:642-48.
  8. Braat JP, Mulder PG, Duivenvoorden HJ, Gerth Van Wijk R, Rijntjes E, Fokkens WJ. Pollutational and meteorological factors are closely related to complaints of non-allergic, non-infectious perennial rhinitis patients : a time series model. *Clin Exp Allergy* 2002; 32:990-1000.
  9. Assanasen P, Naclerio RM. Cold, dry air and hyperosmolar challenge in rhinitis. In: Pawankar R, Holgate ST, Rosenwasser LJ, editors. *Allergy frontiers: clinical manifestations*. Volume 3. Tokyo : Springer; 2009.p.157-71.
  10. IPCC. *Climate Change 2001 : Impacts, Adaptation, and Vulnerability*. Contribution of Working Group II to the Third Assessment Report of the Intergovernmental Panel on Climate Change (McCarthy JJ, Canziani OF, Leary NA, Dokken DJ, White KS, eds). Cambridge, UK : Cambridge University Press.
  11. Beggs PJ. Impacts of climate change on aeroallergens : past and future. *Clin Exp Allergy* 2004; 34:1507-13.
  12. Wayne P, Foster S, Connolly J, Bazzaz F, Epstein P. Production of allergenic pollen by ragweed (*Ambrosia artemisiifolia* L.) is increased in CO<sub>2</sub>-enriched atmospheres. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2002; 88:279-82.
  13. Ziska LH, Caulfield FA. Rising CO<sub>2</sub> and pollen production of common ragweed (*Ambrosia artemisiifolia*), a known allergy-inducing species : implications for public health. *Aust J Plant Physiol* 2000; 27:839-8
  14. Ahlholm JU, Helander ML, Savolainen J. Genetic and environmental factors affecting the allergenicity of birch pollen. *Clin Exp Allergy* 1998; 28:384-8.
  15. Hjelmroos M, Schumacher MJ, Van Hage-Hamsten M. Heterogeneity of pollen proteins within individual *Betula pendula* trees. *Int Arch Allergy Immunol* 1995; 108:368-76.
  16. Emberlin J, Detandt M, Gehrig R, Jaeger S, Nolard N, Rantio-Lehtimäki A. Responses in the start of *Betula* (birch) pollen seasons to recent changes in spring temperatures across Europe. *Int J Biometeorol* 2002; 46:159-7.
  17. Fitter AH, Fitter RSR. Rapid changes in flowering time in British plants. *Science* 2002; 296:1689-91.
  18. Huynen M, Menne B. Phenology and Human Health : Allergic Disorders. Report of a WHO Meeting, Rome, Italy, 16-17 January 2003. Health and Global Environmental Change, Series No. 1 (EUR/03/5036791 and EUR/02/5036813). Geneva : World Health Organization.
  19. Björkstén F, Suoniemi I. Time and intensity of first pollen contacts and risk of subsequent pollen allergies. *Acta Med Scand* 1981; 209: 299-303.
  20. Saxon A, Diaz-Sanchez D. Air pollution and allergy : you are what you breathe. *Nature Immunology* 2005; 6(3):223-6.
  21. Trevino RJ. Air pollution and its effect on the upper respiratory tract and on allergic rhinosinusitis. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1996; 114(2):239-41
  22. Brabec MH, Bernstein IA. In: Reeves AC, ed. *Toxicology : principles and practice*. Vol. I. New York : John Wiley & Sons, 1981:30.
  23. Hwang BF, Jaakkola JJ, Lee YL, Lin YC, Guo YL. Relation between air pollution and allergic rhinitis in Taiwanese schoolchildren. *Respiratory Research* 2006; 7:7.
  24. Morgenstern V, Zutavern A, Cyrys J, Brockow I, Koletzko S, Kramer U, et al. Atopic diseases, allergic sensitization, and exposure to traffic-related air pollution in children. *Am J Respir Crit Care Med* 2008; 177(12):1331-7.
  25. Mosges R, Klimek L. Today's allergic rhinitis patients are different : new factors that may play a role. *Allergy* 2007; 62:969-75.