



โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์  
สภากาชาดไทย



คณะแพทยศาสตร์  
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

# Hematologic & Oncologic Problems in the First Year of Life



DARINTR SOSOTHIKUL, MD  
Editor



ชื่อหนังสือ Hematologic & Oncologic Problems in the First Year of Life  
ISBN 978-616-407-879-6  
บรรณาธิการ ศ.พญ.ดารินทร์ ซอโสตถิกุล  
จัดทำโดย สาขาวิชาโลหิตวิทยาและมะเร็งเด็ก ภาควิชามารเวชศาสตร์  
คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย  
พิมพ์ครั้งที่ 1 พ.ศ. 2566  
จำนวน 1,500 เล่ม  
พิมพ์ที่ บริษัท ทีเอสอินเตอร์พรีนซ์ จำกัด

ข้อมูลทางบรรณานุกรมของหอสมุดแห่งชาติ / National Library of Thailand Cataloging in Publication data

Hematologic & Oncologic Problems in the First Year of Life. – กรุงเทพฯ :  
สาขาวิชา โลหิตวิทยาและมะเร็งเด็ก ภาควิชามารเวชศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์จุฬาลงกรณ์  
มหาวิทยาลัย, 2566.  
176 หน้า.

1. มารเวชศาสตร์. 2. โลหิตวิทยา. 3. มะเร็งในเด็ก. I. ชื่อเรื่อง.

618.9215

ISBN 978-616-407-879-6

สงวนลิขสิทธิ์ตามพระราชบัญญัติลิขสิทธิ์ พ.ศ.2537

ราคา 350 บาท

รายได้จากการจำหน่ายหนังสือทั้งหมดมอบให้กองทุนโรคเลือดและมะเร็งเด็ก  
โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ สภากาชาดไทย

ออกแบบปกโดย นายเอกวัฒน์ สุวันโรจน์

# คำนำ

หนังสือ “Hematologic & Oncologic Problems in the First Year of Life” จัดทำโดยสาขาวิชาโลหิตวิทยาและมะเร็งเด็ก ภาควิชากุมารเวชศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย ด้วยความร่วมมือของคณาจารย์ แพทย์กุมารเวชศาสตร์ สาขาการกแรกเกิด สาขาโลหิตวิทยาและมะเร็งเด็ก ที่ถ่ายทอดประสบการณ์และความรู้ด้านการดูแลรักษาในสาขาที่เกี่ยวข้องมาแก่แพทย์ทุกท่าน ซึ่งควรค่าแก่การศึกษา โดยเน้นถึงการดูแลรักษาโรคทางโลหิตวิทยาและมะเร็งในเด็กแรกเกิด ตั้งแต่ความรู้พื้นฐานไปจนถึงโรคที่มีความซับซ้อนและโรคร้ายากที่พบในเด็กแรกเกิด เหมาะสำหรับกุมารแพทย์สาขาโลหิตวิทยาและมะเร็งเด็ก กุมารแพทย์ทั่วไป แพทย์ประจำบ้านต่อยอด แพทย์ประจำบ้าน และนักศึกษาแพทย์ ในการนำไปใช้เพื่อประเมินอาการของผู้ป่วย การวินิจฉัย และการให้การรักษาเบื้องต้นสำหรับผู้ป่วย โดยเฉพาะอย่างยิ่ง หน่วยบริการระดับปฐมภูมิ อันจะช่วยลดระดับความรุนแรงของโรค และสามารถวินิจฉัยเบื้องต้นได้อย่างรวดเร็ว ส่งต่อผู้ป่วยให้ได้รับการรักษาอย่างถูกต้อง และทันเวลาที่

หวังเป็นอย่างยิ่งว่า เนื้อหาความรู้ในหนังสือเล่มนี้จะช่วยเพิ่มพูนความรู้ และพัฒนาการดูแลรักษาผู้ป่วยทารกแรกเกิดที่มีปัญหาโรคทางโลหิตวิทยาและโรคมะเร็งได้อย่างมีประสิทธิภาพต่อไป

ศ.พญ.ดารินทร์ ซอโสตถิกุล  
บรรณาธิการ

## คำนิยม

โรคเลือดและมะเร็งในเด็กสามารถพบตั้งแต่ทารกในครรภ์มารดาจนเด็กโต โดยเฉพาะมะเร็งในเด็กมักจะเป็นชนิดแตกต่างจากมะเร็งในผู้ใหญ่ ในประเทศไทยมีผู้ป่วยเด็กโรคมะเร็งตรวพบใหม่ปีละ 1,000 ราย

หนังสือเล่มนี้รวบรวมเนื้อหาสาระ และประสบการณ์เกี่ยวกับแนวทางการวินิจฉัยโรคทางโลหิตวิทยาและมะเร็งในการกแรกเกิด นับเป็นเนื้อหาที่น่าสนใจเป็นอย่างยิ่ง ซึ่งมีความสำคัญต่อการวินิจฉัยเบื้องต้น การรักษา และการป้องกันภาวะแทรกซ้อนที่อาจเกิดขึ้น แพทย์หรือนุคลากรทางการแพทย์ที่ได้อ่านสามารถนำความรู้ที่ได้นำไปใช้ให้เกิดประโยชน์ต่อการรักษาและเฝ้าระวังอาการแทรกซ้อนที่อาจเกิดขึ้นในการกแรกเกิดได้อย่างถูกต้อง รวมถึงสามารถส่งต่อผู้ป่วยที่ปัญหาโรคทางโลหิตวิทยาและมะเร็งในการกแรกเกิด ให้ได้รับการตรวจวินิจฉัยได้อย่างรวดเร็ว ถูกต้องแม่นยำ

ผมหวังเป็นอย่างยิ่งว่าหนังสือเล่มนี้จะก่อเกิดประโยชน์แก่นุคลากรทางการแพทย์ทุกระดับในการรักษาผู้ป่วยทารกแรกเกิดได้อย่างมีประสิทธิภาพต่อไป

รศ.นพ.ปัญญา เสกสรรค์  
ประธานคณะกรรมการการฝึกอบรมและสอบ  
สาขาวิชาโลหิตวิทยาและมะเร็งเด็ก  
ราชวิทยาลัยกุมารแพทย์แห่งประเทศไทย  
ประธานชมรมมะเร็งในเด็กประเทศไทย  
อาจารย์พิเศษจุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย



## คำนิยม

โรคมะเร็งเป็นปัญหาสำคัญที่พบได้ในผู้ป่วยเด็ก โดยพบความชุกประมาณ 100 คนต่อประชากรเด็ก 1,000,000 คน พบมากที่สุดในช่วงอายุ 5 ขวบปีแรก โรคมะเร็งในเด็กที่พบบ่อยที่สุดคือ มะเร็งเม็ดเลือดขาว รองลงมาคือ มะเร็งต่อมน้ำเหลือง มะเร็งสมอง มะเร็งชนิดก้อนของมะเร็งต่อมหมวกไต และมะเร็งไต โรคมะเร็งในเด็กสามารถเป็นได้ตั้งแต่แรกเกิด เกิดจากความผิดปกติทางพันธุกรรมในขณะที่ยังอยู่ในครรภ์เพื่อสร้างอวัยวะ ทำให้กลายเป็นเซลล์มะเร็ง นอกจากสาเหตุทางพันธุกรรมแล้ว ในปัจจุบันยังไม่สามารถระบุสาเหตุของโรคมะเร็งในเด็กได้อย่างชัดเจน

หนังสือ “Hematologic & Oncologic Problems in the First Year of Life” เล่มนี้ ได้ถูกจัดทำขึ้นโดยทีมคณาจารย์สาขาวิชาโลหิตวิทยาและมะเร็งเด็ก และสาขาวิชาการกแรกเกิด ภาควิชากุมารเวชศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย เป็นหนังสือที่มีเนื้อหาสาระเน้นเรื่องเกี่ยวกับการวินิจฉัย และการดูแลรักษาเบื้องต้นสำหรับผู้ป่วยเด็กโรคมะเร็ง เหมาะสำหรับแพทย์ที่ปฏิบัติงานอยู่ในหน่วยบริการระดับปฐมภูมิ จะได้ใช้เป็นแนวทางในการดูแลรักษาเบื้องต้นและทำการส่งต่อผู้ป่วยไปยังกุมารแพทย์เฉพาะทางได้อย่างรวดเร็ว

ดิฉันขอชื่นชมในความตั้งใจของคณาจารย์ผู้จัดทำหนังสือเล่มนี้ ที่ได้อุทิศสละเวลารวบรวมเนื้อหาอันเป็นคุณประโยชน์ต่อบุคลากรทางการแพทย์ทุกระดับ เพื่อพัฒนาองค์ความรู้ในการดูแลรักษาผู้ป่วยเด็กกลุ่มนี้ตั้งแต่มารเกิดให้มีคุณภาพและได้มาตรฐานสากล

ศ.พญ.สุชาดา ศรีทิพย์วรรณ  
หัวหน้าภาควิชากุมารเวชศาสตร์  
คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

## ผู้นิพนธ์

### ดารินทร์ ซอโสติกุล

พ.บ., ว.ว. กุมารเวชศาสตร์

ว.ว. กุมารเวชศาสตร์โรคเลือด

Certificate in Pediatric Haemostasis and Thrombosis,

Wayne State University School of Medicine, U.S.A

ศาสตราจารย์ หัวหน้าสาขาวิชาโลหิตวิทยาและมะเร็งเด็ก

ภาควิชากุมารเวชศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย



### ปติ เตชะวิจิตร

พ.บ., ว.ว. กุมารเวชศาสตร์

ว.ว. กุมารเวชศาสตร์โรคเลือดและมะเร็งในเด็ก

Certificate of Pediatric Sarcoma,

Baylor College of Medicine, Houston, Texas, USA

รองศาสตราจารย์ สาขาวิชาโลหิตวิทยาและมะเร็งเด็ก

ภาควิชากุมารเวชศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย



### สุกานัน เลาสุริโยธิน

พ.บ., ว.ว. กุมารเวชศาสตร์

ว.ว. กุมารเวชศาสตร์โรคเลือด

Certificate in Marrow Failure and Myelodysplasia,

The Hospital for Sick Children, Totonto, Canada

อาจารย์ สาขาวิชาโลหิตวิทยาและมะเร็งเด็ก

ภาควิชากุมารเวชศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย



## กาญจน์หทัย เชียงทอง

พ.บ., ว.ว. กุมารเวชศาสตร์

ว.ว. กุมารเวชศาสตร์โรคเลือดและมะเร็งในเด็ก

Certificate of Pediatric Bone Marrow Transplant and Cellular  
Therapy, The Hospital for Sick Children, Toronto, Canada

อาจารย์ สาขาวิชาโลหิตวิทยาและมะเร็งเด็ก

ภาควิชากุมารเวชศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย



## หรรษมน โพธิ์ผ่าน

พ.บ., ว.ว. กุมารเวชศาสตร์

ว.ว. กุมารเวชศาสตร์โรคเลือด

อาจารย์พิเศษ สาขาวิชาโลหิตวิทยาและมะเร็งเด็ก

ภาควิชากุมารเวชศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย



## อนงค์นาถ ศิริทรัพย์

พ.บ., ว.ว. กุมารเวชศาสตร์

อ.ว. การรกแรกเกิดและปริกำเนิด

The Graduate Certificate in International  
Neonatal-Perinatal Fellowship Program  
at Duke University Hospital, NC, USA

อาจารย์ สาขาวิชาการรกแรกเกิด

ภาควิชากุมารเวชศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย





โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์  
สภากาชาดไทย



คณะแพทยศาสตร์  
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

## ธนินี จิตรศิลป์อายุากุล

พ.บ., ว.ว. กุมารเวชศาสตร์

อ.ว. การรกแรกเกิดและปริกำเนิด

อาจารย์ สาขการรกแรกเกิดและปริกำเนิด

ภาควิชากุมารเวชศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย



## พัชรี คำวิสัยศักดิ์

พ.บ., ว.ว. กุมารเวชศาสตร์

อ.ว.กุมารเวชศาสตร์โรคเลือด

Certificate in Pediatric Haemostasis and Thrombosis,

The Hospital for Sick Children, Toronto, Canada

รองศาสตราจารย์ หน่วยโลหิตวิทยาและมะเร็งในเด็ก

ภาควิชากุมารเวชศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์

มหาวิทยาลัยขอนแก่น



## พรรณดี วัฒนบุญยงเจริญ

พ.บ.,ว.ว. อายุรศาสตร์โรคเลือด

อ.ว. พยาธิวิทยาคลินิก

Postdoctoral Research Fellow in Transfusion Medicine,

University of North Carolina at Chapel Hill

รองศาสตราจารย์ หัวหน้าภาควิชาเวชศาสตร์ชั้นสูง

คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย



## สุชีรา วัตรเพริศพราย

พ.บ., วท.บ. (กุมารเวชศาสตร์), วว. กุมารเวชศาสตร์

M.Sc. Community Paediatrics

(Institute of Child Health, UCL, UK)

อ.ว. กุมารเวชศาสตร์ตจวิทยา

Certificate in Pediatric Dermatology,

University of Miami, USA

รองศาสตราจารย์ หัวหน้าสาขาวิชาตจวิทยา

ภาควิชากุมารเวชศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย





## สารบัญ

|                                                    |    |
|----------------------------------------------------|----|
| บทที่ 1 การพัฒนาเม็ดเลือดในเอ็มบริโอและทารกแรกเกิด | 12 |
| (Hematopoietic Development in Embryo and Newborn)  |    |
| อนงค์นาถ ศิริทรัพย์                                |    |
| ธณีนี จิตรศิลป์ฉายากุล                             |    |
| บทที่ 2 ภาวะโลหิตจางในทารกแรกเกิด                  | 38 |
| (Neonatal Anemia)                                  |    |
| สุภาภรณ์ เลาสุริโยธิน                              |    |
| บทที่ 3 ภาวะเกล็ดเลือดต่ำในเด็กทารกแรกเกิด         | 54 |
| (Neonatal Thrombocytopenia)                        |    |
| หรรษมน โพธิ์ฝ่าน                                   |    |
| บทที่ 4 ภาวะลิ่มเลือดอุดตันในทารกแรกเกิด           | 74 |
| (Neonatal Thrombosis)                              |    |
| ดารินทร์ ชอโสตถิกุล                                |    |
| พัชรี คำวิสัยศักดิ์                                |    |

## สารบัญ

|                                                                                                                                                                                                            |     |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| บทที่ 5 การให้เลือดและส่วนประกอบของเลือดในทารก<br>(Transfusion in Infant)<br>พรรณดี วัฒนบุญยงเจริญ                                                                                                         | 96  |
| บทที่ 6 เนื้องอกของหลอดเลือดและภาวะแทรกซ้อน<br>(Vascular Tumors and its Complication)<br>สุชีรา ฉัตรเพริตพราย                                                                                              | 116 |
| บทที่ 7 ภาวะ Transient Abnormal Myelopoiesis และ<br>มะเร็งเม็ดเลือดขาวชนิดมัยอีลอยด์ในกลุ่มอาการดาวน์<br>(Transient Abnormal Myelopoiesis and<br>Myeloid Leukemia in Down Syndrome)<br>กาญจน์หทัย เขียวทอง | 136 |
| บทที่ 8 โรคมะเร็งในทารก<br>(Malignancy in Infancy Period)<br>ปิติ เตชะวิจิตร                                                                                                                               | 148 |
| Index                                                                                                                                                                                                      | 172 |

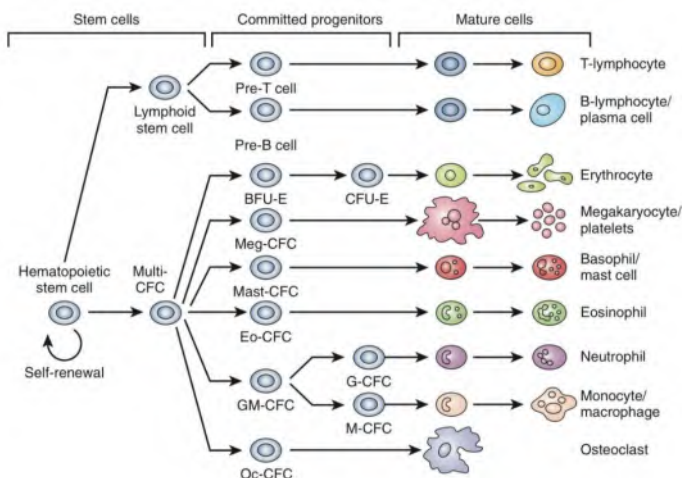
# บทที่ 1

## Hematopoietic Development in Embryo and Newborn การพัฒนาเม็ดเลือดในเอ็มบริโอและการรกแรกเกิด

อนงค์นาค ศิริทรัพย์ / รณิณี จิตรศิลป์อายุากุล

## Introduction to embryonic hematopoiesis

Hematopoiesis เป็น กระบวนการสร้างเม็ดเลือดชนิดต่าง ๆ คือ เม็ดเลือดแดง (Red blood cell ; RBC) เม็ดเลือดขาว (White blood cell ; WBC) และเกล็ดเลือด (Platelet ; PLT) โดยเจริญจากเซลล์ต้นกำเนิดเดียวกัน คือ embryonic stem cell ซึ่งมีคุณสมบัติเป็น pluripotent แล้วพัฒนาเป็น hematopoietic stem cell ที่มีคุณสมบัติเป็น multipotential stem cell ซึ่งมีความสามารถในการสร้างเซลล์ในลักษณะเดิมทดแทนตัวเองขึ้นมาใหม่ (self-renewing) และเปลี่ยนแปลง (differentiation) ไปเป็นเซลล์ในอวัยวะต่าง ๆ ได้เกือบทุกชนิด แล้วค่อยพัฒนาต่อไปเป็น progenitor cell ซึ่งจะพัฒนาไปเป็นเซลล์เม็ดเลือดแต่ละชนิดที่มีหน้าที่ต่างกันไป กระบวนการสร้างเม็ดเลือด ต้องอาศัยการทำงานร่วมกับ growth factors เพื่อกระตุ้นให้เกิดการสร้างและ เปลี่ยนแปลงไปเป็นเซลล์แต่ละชนิด<sup>1-3</sup> (รูปที่ 1)

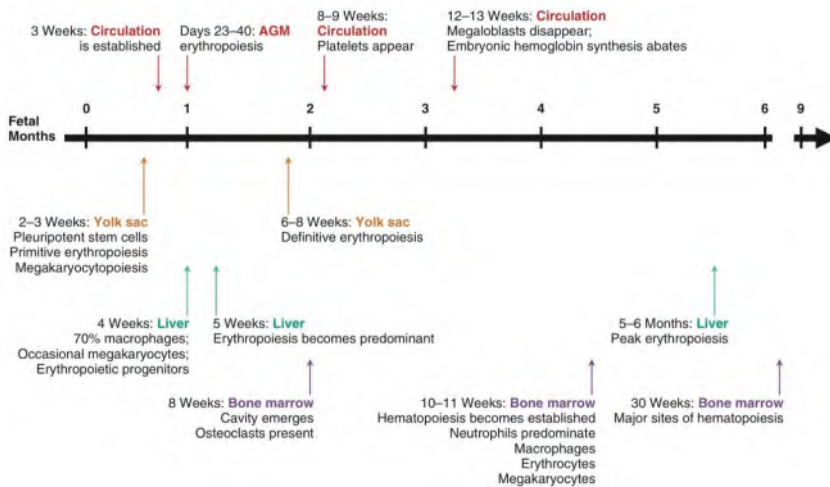


รูปที่ 1 แสดง hematopoiesis: การเปลี่ยนแปลงของ hematopoietic stem cell ไปเป็นเซลล์เม็ดเลือดชนิดต่างๆ BFU-E, Burst-forming units, erythroid; CFC, colony-forming cells; CFU-E, colony-forming unit, erythroid; Eo-CFC, eosinophil colony-forming cells; G-CFC, granulocyte colony-forming cells; GM-CFC, granulocyte-macrophage colony-forming cells; M-CFC, macrophage colony-forming cells; Meg-CFC, megakaryocyte colony-forming cells; Oc-CFC, osteoclast colony-forming cells.<sup>3</sup>

## การพัฒนาเม็ดเลือดแดง (Developmental aspects of erythropoiesis)<sup>1,3-6</sup>

การสร้างเม็ดเลือดแดง (erythropoiesis) เป็นกระบวนการที่เกิดขึ้นอย่างต่อเนื่องตลอดการพัฒนาของตัวอ่อนและทารก (รูปที่ 2) ระหว่างการพัฒนาของตัวอ่อนมีการสร้างเม็ดเลือดแดงตัวอ่อนขึ้นมา 2 ชนิด คือ

1. Primitive erythroblasts: เซลล์เม็ดเลือดแดงตัวอ่อน ที่ถูกสร้างขึ้นมาในช่วงแรก เพื่อส่งเลือดไปเลี้ยง embryo ในช่วงแรก แล้วฝ่อหายไป
2. Definitive erythroblasts: เซลล์เม็ดเลือดแดงตัวอ่อนแท้จริง ที่จะพัฒนาต่อไปเป็นเม็ดเลือดแดง



รูปที่ 2 แสดงระยะการสร้างเม็ดเลือด จากอวัยวะต่างๆ ในช่วง embryo และ fetus<sup>1</sup>

เซลล์ต้นกำเนิดของเม็ดเลือดแดงเริ่มต้นมาจาก mesenchymal cell ในชั้น mesoderm เมื่อตัวอ่อนอายุประมาณ 2 สัปดาห์ ที่ผนังของ yolk sac จะมี blood islands เกิดขึ้นเป็นหย่อม ๆ ซึ่ง blood islands ทางด้านนอกจะเจริญไปเป็น primitive endothelium เชื่อมต่อกันกลายเป็นระบบหลอดเลือดของ embryo ส่วนเซลล์ที่อยู่ตรงกลางจะกลายเป็น primitive RBCs ซึ่งเป็นเซลล์ที่มีนิวเคลียสขนาดใหญ่ 20 ไมโครเมตร ( $\mu\text{m}$ ) ยังไม่มี CD34 บนผิวของเม็ดเลือดแดง เม็ดเลือดแดงชนิด primitive ประกอบไปด้วยฮีโมโกลบินระยะตัวอ่อน เช่น Hb Gower-1, Hb Gower-2, Hb Portland กระบวนการสร้างเม็ดเลือดแดงชนิด primitive ตอบสนองเพียงเล็กน้อยกับ Erythropoietin (Epo) เม็ดเลือดแดงตัวอ่อนระยะ primitive erythroblasts จะไม่เจริญเติบโตไปเป็นเม็ดเลือดแดงเต็มวัย แต่จะฝ่อหายไป เมื่อตัวอ่อนระยะ 13.5 วัน (อายุครรภ์ 21 วัน) จะมีการสร้างเม็ดเลือดแดงตัวอ่อนอย่างแท้จริง (definitive RBCs) ขึ้นมา ซึ่ง definitive RBCs มีขนาดเล็กกว่า 20 ไมโครเมตร และมี CD34 บนผิวของเม็ดเลือดแดง ภายในเม็ดเลือดแดงที่พัฒนามาจากเม็ดเลือดแดงชนิด definitive จะมีการสร้าง fetal และ adult hemoglobin เมื่อเม็ดเลือดแดงเจริญเติบโตอย่างสมบูรณ์ จะขับนิวเคลียสออกมา กระบวนการสร้างเม็ดเลือดแดงชนิด definitive จะถูกควบคุมโดย Janus kinase signal transduction และการกระตุ้นของ Epo เม็ดเลือดแดงชนิด definitive จะมีความสามารถสร้างตัวเองขึ้นมาทดแทน (self-renewing) และเจริญเติบโต (maturation) เป็นเม็ดเลือดแดงเต็มวัยได้ ทำให้มีการสร้างเม็ดเลือดแดงขึ้นมาทดแทนเม็ดเลือดแดงเดิมที่ถูกทำลายไป





## การเปลี่ยนแปลงตำแหน่งของการสร้างเม็ดเลือดแดง (Switch of the primary site of erythropoiesis)<sup>1,3,5,7,8</sup>

กระบวนการสร้างเม็ดเลือดแดงในมนุษย์ตั้งแต่อยู่ในครรภ์ เริ่มสร้างจาก yolk sac, เส้นเลือดแดงใหญ่ (aorta) ตับ และไขกระดูก การพัฒนาและการเจริญเติบโตระบบเลือดตั้งแต่ระยะตัวอ่อน และทารกแบ่งได้เป็น 3 ระยะ คือ

1. Mesoblastic period
2. Hepatic period
3. Medullary period

### Mesoblastic period

ระยะนี้ เป็นระยะที่มีการสร้างระบบเลือดในถุงไข่แดง (yolk sac) ซึ่งเป็น extraembryonic structure แบ่งออกเป็น 2 ชนิด คือ primary yolk sac ซึ่งไม่ได้มีหน้าที่ในกระบวนการสร้างเม็ดเลือดแดง primary yolk sac จะฝ่อหายไป หลังจากตัวอ่อนอายุ 12-15 วัน และ secondary yolk sac ซึ่งเป็นส่วนสำคัญในกระบวนการสร้างเม็ดเลือด

หลังจากปฏิสนธิได้ 7-8 วัน primitive endodermal cells ใน yolk sac มีการเพิ่มจำนวน (proliferation) และการเปลี่ยนแปลง (differentiation) ของเซลล์ เกิดเป็น primitive erythropoiesis ใน secondary yolk sac หรือเรียกอีกอย่างหนึ่งว่า primitive hematopoietic cells ที่อยู่ในชั้น mesoderm และ hematopoiesis-endothelial cell รวมกันเป็นกลุ่ม เรียกว่า blood islands ซึ่ง blood islands จะพัฒนาต่อเป็นโครงสร้างของระบบเส้นเลือด (capillary networks) หลังจากตัวอ่อนอายุ 6 สัปดาห์ จะเริ่มพบ definitive erythroblasts ใน yolk sac และหลังจากอายุ 8 สัปดาห์ definite erythroblasts ใน yolk sac จะถูกสร้างลดลง จนอายุ 9 สัปดาห์ จะไม่มีการสร้างเม็ดเลือดที่ mesenchyme

ของ yolk sac อีกต่อไป ตับจะทำหน้าที่สร้างเม็ดเลือดแทน ซึ่ง hematopoietic cells ที่สร้างใน yolk sac จะพัฒนาไปเป็นเม็ดเลือดแดงและ macrophage เท่านั้น

นอกจากนั้น บริเวณด้าน ventral ของเส้นเลือดแดงใหญ่ (aorta) มีการสร้าง hematopoietic progenitor cells ที่อายุ 23 วันหลังปฏิสนธิ มีกระบวนการสร้างเม็ดเลือดเกิดขึ้นในบริเวณนี้ปริมาณมากที่อายุครรภ์ 40 วัน

## Hepatic period

หลังจากที่เริ่มมีระบบไหลเวียนโลหิตที่อายุครรภ์ 4-5 สัปดาห์ เริ่มกระบวนการสร้างเม็ดเลือดแดงเกิดขึ้นในตับ จนอายุครรภ์ 11-12 สัปดาห์ จะพบ definitive erythrocytes ปริมาณมาก ตับจะมีการขยายตัวเพิ่มขึ้น 40 เท่า ซึ่งประกอบด้วยเซลล์เม็ดเลือดสูงถึงร้อยละ 60 เซลล์เม็ดเลือด (hematopoietic stem cells) ที่สร้างจากตับในระยะนี้ สามารถพัฒนาไปเป็นเซลล์เม็ดเลือดทุกชนิด คือ erythrocytes, macrophage, granulocytes, lymphocyte และเกล็ดเลือด ช่วงอายุครรภ์ระหว่าง 18-21 สัปดาห์ จะมีการสร้างเม็ดเลือดแดงในตับลดลง แต่ยังคงเป็นอวัยวะที่สร้างเม็ดเลือดแดงจนทารกในครรภ์ครบกำหนด

## Medullary period

ในขณะที่มีการสร้างเม็ดเลือดในตับลดลงไขกระดูกจะกลายมาเป็นอวัยวะหลักในการสร้างเม็ดเลือดต่อเนื่องไปถึงหลังคลอด เริ่มมีการสร้างเม็ดเลือดในไขกระดูกตั้งแต่อายุครรภ์ 8 สัปดาห์ โดยเริ่มจากสร้างเซลล์ชนิด primitive erythroblasts อีก 2-3 สัปดาห์ต่อมา จะเริ่มสร้างเม็ดเลือดชนิด definitive erythroblasts เม็ดเลือดที่สร้างในไขกระดูกจะสามารถพัฒนาไปเป็นเม็ดเลือดได้ทุกชนิด หลังคลอดแล้วถ้าร่างกายไม่มีความต้องการเม็ดเลือดมากกว่าปกติ จะไม่มีการสร้างเม็ดเลือดนอกไขกระดูก

