

Синдром потпуне неосетљивости на андрогене

Милина Танчић Гајић^{1,2}, Светлана Вујовић^{1,2}, Миомира Ивовић^{1,2}, Љиљана В. Марина^{1,2}, Зорана Аризановић^{1,2}, Драгана Раковић^{1,2}, Драган Мицић^{1,2}

¹Универзитет у Београду, Медицински факултет, Београд, Србија;

²Клиника за ендокринологију, дијабетес и болести метаболизма, Клинички центар Србије, Београд, Србија

КРАТАК САДРЖАЈ

Увод Синдром неосетљивости на андрогене (енгл. *androgen insensitivity syndrome*) припада групи поремећаја сексуалног развоја који настаје као резултат делимичне или потпуне неосетљивости на биолошко дејство андрогена код особа које су генетски мушкарци (XY) с нормално развијеним тестисима и концентрацијом тестостерона у серуму која одговара узрасту за мушку популацију.

Приказ болесника Двадесетједногодишња девојка упућена је у Клинику за ендокринологију, дијабетес и болести метаболизма Клиничког центра Србије ради ендокринолошког тестирања и лечења због тестисне феминизације која је дијагностикована у 16. години. Болесница је имала примарну аменореју и развијене дојке, али није имала пубичну и аксиларну маљавост. Спољашње гениталије су биле женског типа. Кариотип је био 46XY. Вредности полних хормона су биле као код одрасле особе мушког пола. На вишеслојној компјутеризованој томографији (MSCT) абдомена и мале карлице обострано пелвично су биле уочене творевине с особинама тестиса. Урађена је билатерална орхиектомија. После операције је уведена хормонска супституциона терапија, а због диспареуније саветована је вагинална дилатација.

Закључак Дијагноза синдрома потпуне неосетљивости на андрогене се поставља на основу клиничке слике, хормонских анализа, кариотипа, визуелизационих метода и генетских анализа. Због могуће малигне алтерације тестиса у одраслом добу, саветује се билатерална орхиектомија непосредно након пубертета. Могућа је диспареунија, а због кратке вагине врши се вагинална дилатација, која је обично и довољна, а у изузетним случајевима и хируршка елонгација вагине.

Кључне речи: синдром неосетљивости на андрогене; 46XY; андрогени рецептор; примарна аменореја

УВОД

Поремећаји сексуалног развоја обухватају групу наследних болести анатомије репродуктивних органа као резултат хромозомских поремећаја и нетипичног развоја гонада. Споразумом из 2006. године, према новој номенклатури, „поремећаји сексуалног развоја“ обухватају све раније термине – хермафродитизам, псеудохермафродитизам, *inter-sex*, неодређен пол, уз објашњење да су сви претходни називи пежоративни за болеснике [1].

Синдром неосетљивости на андрогене (енгл. *androgen insensitivity syndrome* – AIS), типичан облик некада тзв. мушког псеудохермафродитизма, припада групи поремећаја сексуалног развоја који настаје као резултат делимичне или потпуне неосетљивости на биолошко дејство андрогена код особа које су генетски мушкарци (XY) с нормално развијеним тестисима и концентрацијом тестостерона у серуму која одговара узрасту за мушку популацију [1, 2]. Овај феномен први пут је описао амерички гинеколог Џон Морис (*John Morris*) [3] 1953. године анализом 82 дотад у литератури приказана болесника (укључујући и своја два). С обзиром на то да су сви болесници имали тестисе, а били су женског фенотипа, овом синдрому

је дао назив „тестисна феминизација“ (енгл. *testicular feminization syndrome*).

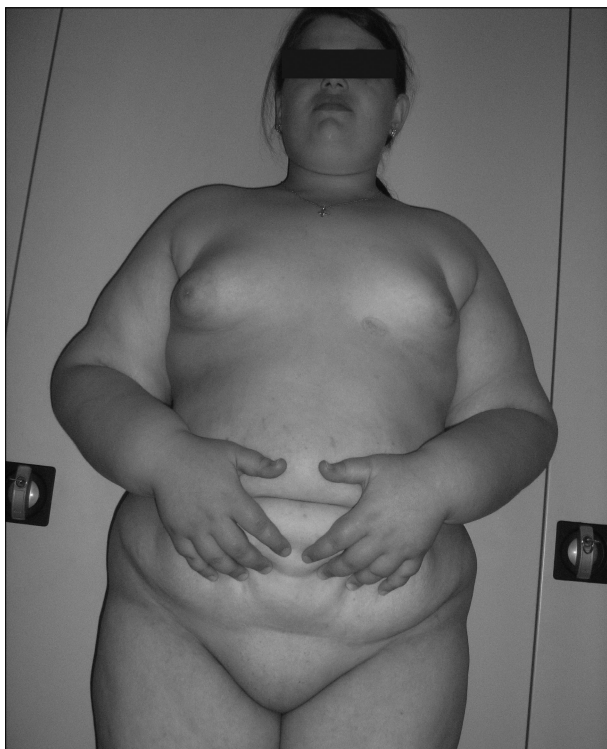
Генетска испитивања су показала да је узрок тестисне феминизације мутација гена за андрогени рецептор (AR). Ген за AR се налази на дугом краку X-хромозома (*Xq11-13*). Састоји се од осам егзона и кодира четири функционална домена AR: *NH2*-терминални домен (*NTD*), који кодира највећи, тј. 1. егзон; *DNK*-везујући домен (*DBD*), који кодирају 2. и 3. егзон; лиганд-везујући домен (*LBD*), који кодирају 4–8. егзон; и зглобни регион, који везује *LBD* и *DBD*. У AIS мутације су углавном локализоване у *DBD* и *LBD*. Досад је описано више од 1.000 мутација гена за AR чији је резултат смањење или потпуни губитак функције AR, што за крајњи резултат има смањен или потпуно изостављен пострецепторски ефекат на циљна ткива и поред нормалне концентрације андрогена [2, 4].

ПРИКАЗ БОЛЕСНИКА

Двадесетједногодишња девојка упућена је у Клинику за ендокринологију, дијабетес и болести метаболизма Клиничког центра Србије ради ендокринолошког испитивања и лечења због тестисне феминизације.

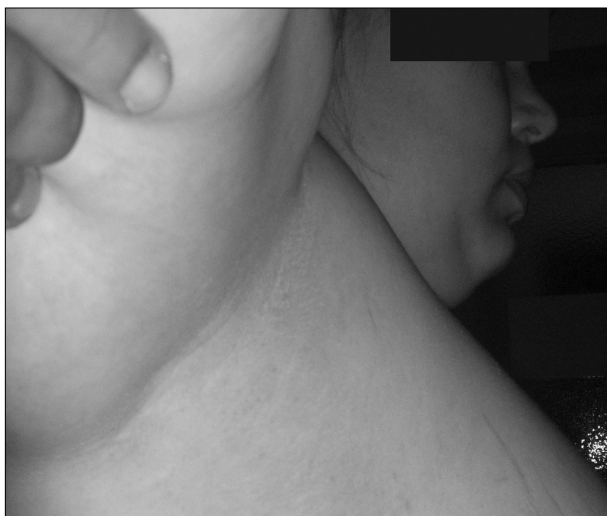
Correspondence to:

Милина ТАНЧИЋ ГАЈИЋ
Клиника за ендокринологију,
дијабетес и болести метаболизма
Клинички центар Србије
Dr Subotića 13, 11000 Beograd
Srbija
mtancicgajic@yahoo.com



Слика 1. Гиноидни тип гојазности, развијене дојке, изостанак пубичне маљавости

Figure 1. Gynoid obesity, developed breasts, absent pubic hair



Слика 2. Изостанак пазушне маљавости

Figure 2. Absent axillary hair

Анамнезом и хетероанамнезом се сазнало да је болесница дете из друге трудноће, која је протекла нормално. Рани психомоторни развој болеснице је био без особености. Од своје седме године постепено је добијала на телесној тежини. Дојке су почеле да се развијају са 12 година. Са 15 година обратила се гинекологу јер није добила менструацију. Упућена је у Клинику за гинекологију и акушерство Клиничког центра у Београду, где јој је у 16. години постављена дијагноза тестисне феминизације типичног облика. Отада је нико није медицински надгледао до њене 21. године.

У 21. години се због хипертензије јавила ендокринологу у регионалној болници, који јој је преписао ан-

Табела 1. Хормонске анализе и туморски маркери болеснице пре орхијектомије

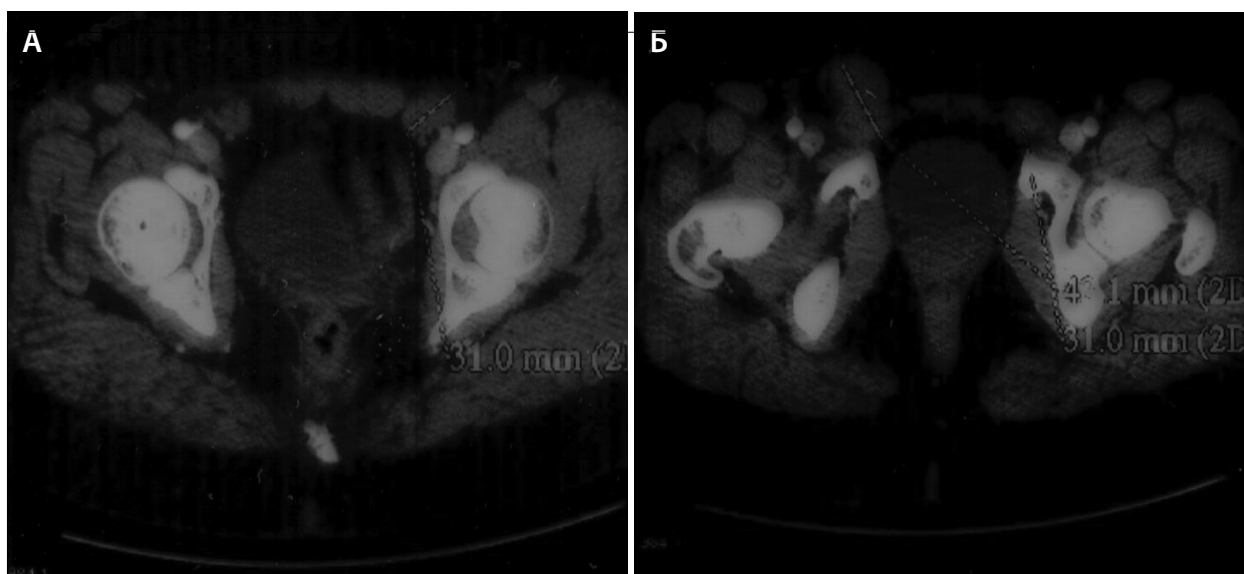
Table 1. Hormonal analysis and patient's tumor markers before gonadectomy

Хормонски и туморски маркери Hormonal and tumor markers	Резултати болеснице Patient's results	Референтне вредности Reference range
<i>FSH</i> на 15 мин. FSH at 15 min.	4.8/4.9/4.6 /3.9 IU/l	2.5–15 IU/l
<i>LH</i> на 15 мин. LH at 15 min.	9.9/11.2/9.9 /11.9 IU/l	2.5–16 IU/l
<i>E2</i> на 15 мин. E2 at 15 min.	223/247/253.9 /380.9 pmol/l	34–226 pmol/l
<i>T</i> на 15 мин. T at 15 min.	20.4;17.5;18.1; 18.9 nmol/l	8.2–34.8 nmol/l
<i>17-OHPg</i>	0.73 nmol/l	0.94–6.57 nmol/l
<i>SHBG</i>	17 nmol/l	9–54 nmol/l
<i>DHEAS</i>	5.4 μmol/l	5.4–9.1 μmol/l
Андростенедион Androstenedione	2.2 ng/ml	0.26–2.34 ng/ml
Пролактин Prolactin	368.5 mIU/l	121–545 mIU/l
Прогестерон Progesterone	0.33 nmol/l	0.3–1.9 nmol/l
<i>ACTH</i>	43.5 ng/l	10–90 ng/l
Кортизол Cortisol	435 nmol/l	131–642 nmol/l
<i>TSH</i>	2.1 mIU/l	0.3–5.5 mIU/l
<i>ft4</i>	17.3 ng/l	7–18 ng/l
<i>DST</i> (1 mg), кортизол <i>DST</i> (1 mg), cortisol	25.9 nmol/l	<50 nmol/l
<i>CEA</i>	0,72 ng/ml	3.8 ng/ml
<i>AFP</i>	1.06 IU/ml	<5.8 IU/ml
<i>betaHCG</i>	1.32 IU/l	<2 IU/ml
<i>Ca-125</i>	7.76 U/ml	<35 U/ml
<i>Ca 19-9</i>	5.57 U/ml	<39 U/ml
<i>Ca 15-3</i>	15.86 U/ml	<25 U/ml

FSH – фоликулостимулишући хормон; *LH* – лутеинизирајући хормон; *E2* – естрадиол; *T* – тестостерон; *17-OHPg* – 17-хидроксипрогестерон; *SHBG* – глобулин који везује полне хормоне; *DHEAS* – дехидроепиандростерон; *ACTH* – адренокортикотропни хормон; *TSH* – тиреостимулишући хормон; *ft4* – слободни тироксин; *DST* – преконоћни дексаметазонски супресиони тест; *CEA* – карцино-ембрионални антиген; *AFP* – алфа фетопротеин; *betaHCG* – хумани хорионски гонадотропин; *Ca-125* – канцер-антиген *Ca-125*; *Ca 19-9* – канцер-антиген *Ca 19-9*; *Ca 15-3* – канцер-антиген *Ca 15-3*

FSH – follicle-stimulating hormone; *LH* – luteinizing hormone; *E2* – estradiol; *T* – testosterone; *17-OHPg* – 17-hydroxyprogesterone; *SHBG* – sex hormone binding globulin; *DHEAS* – dehydroepiandrosterone; *ACTH* – adrenocorticotrophic hormone; *TSH* – thyroid-stimulating hormone; *ft4* – free thyroxine; *DST* – overnight dexametazone suppression test; *CEA* – carcinoembryonic antigen; *AFP* – alpha fetoprotein; *betaHCG* – human chorionic gonadotropin; *Ca-125* – cancer antigen *Ca-125*; *Ca 19-9* – cancer antigen *Ca 19-9*; *Ca 15-3* – cancer antigen *Ca 15-3*

тихипертензивну терапију, а након увида у дијагнозу тестисне феминизације упутио ју је на нашу клинику ради даљег испитивања и лечења. Њена рођена старија сестра је имала редовне менструације до 15. године и лечења карцинома епифаринкса. Нико у породици од женских рођака није имао примарну аменореју. На пријему болесница је била екстремно гојазна по гиноидном типу (телесна тежина 127,5 kg; телесна висина 170 cm; индекс телесне масе 42,2 kg/m²; обим струка 112 cm; обим кукова 131 cm), са седефастим и ружичастим стријама на грудима и трбуху. Пубичне и аксиларне маљавости није било. Дојке су биле развијене (Слике 1 и 2). Спољашње гениталије су биле женског



Слика 3. Налаз компјутеризоване томографије абдомена и мале карлице (MSCT) приказује обострано пелвично творевине карактеристика тестиса

Figure 3. Multi-sliced computed tomography (MSCT) shows structures on both sides of the pelvic region, suggestive of testicles

типа, без клииторомегалије. Кариотип је био 46XY. Вредности полних хормона су биле као код одрасле особе мушког пола (Табела 1). На ултразвуку мале карлице нису били уочени ни материца, ни јајници. На вишеслојној компјутеризованој томографији (MSCT) абдомена и мале карлице обострано пелвично уочене су промене карактеристика тестиса, десно готово у субкутису, а лево у дисталном параилијачном простору и трбушном зиду (Слика 3). Материца и јајници се нису видели, а вагина је била скраћена.

Будући да је болесница била женске сексуалне оријентације, уз личну и сагласност породице упућена је у Клинику за гинекологију и акушерство ради обостране орхиектомије. По пријему на ову клинику, одлуком конзилијума лекара, болесница је премештена на Хируршку клинику, где је 2012. године подвргнута лапароскопској експлорацији, горњој и доњој медијалној лапаротомији и билатералној орхиектомији десног тестиса (величине 50×20×28 mm) и левог тестиса (величине 40×20×22 mm), са пластиком десног ингвиналног канала. Патохистолошки налаз је гласио: *Scleroatrophia testis bilateralis, Leydig cell hyperplasia*, без елемената тумора.

Након операције примењена јој је терапија трансдермалним естрадиолским фластерима, а након шест месеци и орална терапија прогестероном (200 mg током седам дана у месецу), уз смањење телесне тежине и наставак лечења антихипертензивним лековима. Годину дана после операције први пут је имала сексуалне односе, који су били болни. Због болне диспареуније саветоване су јој вагинална дилатација и примена естрадиолског крема локално вагинално два пута недељно.

ДИСКУСИЈА

Током ембрионалног развоја постоји сексуално индиферентна фаза у којој ембрион има потенцијал да

развије било мушке било женске репродуктивне органе. Непосредно уз примитивне индиферентне гонаде налазе се два примитивна канала: Волфов канал, који може да доведе до развоја мушког репродуктивног тракта, и Милеров канал, који може да доведе до развоја женског репродуктивног тракта.

Андрогени су суштински значајни за мушку сексуалну диференцијацију током развоја фетуса, за разлику од женског феталног развоја, који не захтева постојање естрогена. Сексуална диференцијација почиње сексуалном детерминацијом гонада или као тестиса или као јајника, која зависи од полних хромозома X и Y. Ако је ембрион XY, присуство гена *SRY* (регион Y-хромозома који одређује пол јединке) усмериће развој гонада у тестисе, а у супротном, гонаде се развијају као јајници. Лајдигове ћелије тестиса у деветој недељи гестације почињу да стварају тестостерон, који подстиче развој Волфових канала, из којих се стварају епидидимис, *vas deferens*, семене кесице и ејакулаторни каналићи. Сертолијеве ћелије производе анти-Милеров хормон (AMH), који изазива регресију Милерових канала.

Гонаде које се развијају у AIS су тестиси. AMH изазива регресију Милерових канала и изостанак развоја материце, јајовода и горњих делова вагине. Лајдигове ћелије тестиса стварају тестостерон, али због мутације андрогеног рецептора (AR), он не остварује своје биолошко дејство и нема развоја Волфових канала у еферентне органе. AR припада породици нуклеарних рецептора и експримује се у феталном ткиву у осмој недељи гестације, пре почетка лучења тестостерона. Ендогени андрогени, тестостерон и потентнији дихидротестостерон (DHT) (5 α -редуктаза тип 2 конвертује тестостерон у DHT) могу да остваре своју биолошку активност само након везивања за AR у циљним ткивима. Развој простате из урогениталног синуса и маскулинизација примордијалних спољашњих гениталија у пенис и скротум захтева активност DHT [5].

Синдром неосетљивости на андрогене (AIS) се традиционално класификује на основу гениталног фенотипа у три подгрупе: комплетан АИС (CAIS), парцијалан (PAIS) и благ или минималан (MAIS). MAIS је најблажа генетска аномалија AIS у 46XY, а фенотипски најдаља од CAIS. Особе имају мушки фенотип, обично азооспермију, а описани су и ретки случајеви фертилних мушкараца с овим поремећајем. PAIS је резултат делимичне неосетљивости на андрогене у 46XY и представља широку палету фенотипске презентације са различитим степеном вирилизације. Преваленција CAIS је један оболели на 20.400–99.100 особа које су генетски мушког пола. На рођењу CAIS се може презентовати као ингвинална хернија или оток велике усне вагине код наизглед женског новорођенчета. Билатерална ингвинална хернија је ретка код женске новорођенчади и у таквом случају инциденција CAIS је 1–2%. Дијагноза CAIS се најчешће поставља у пубертету, као и код описане болеснице, када због примарне аменореје особе с нормалним спољним женским гениталијама траже медицинску помоћ. Одрасле жене са CAIS су вишег раста, што се објашњава генетским утицајем региона на дугом краку Y-хромозома, који је одговоран за контролу раста. Жене са CAIS и одложеном гонадектомијом су вишег раста због релативног недостатка естрогена. Имају развијене дојке, као резултат ароматизације андрогена. Немају знаке адренархе, тј. не постоји пубична и аксиларна маљавост и немају акне, а као резултат неосетљивости на андрогене уместо јајника имају тестисе, немају материцу, нити проксимални део вагине која се слепо завршава и најчешће је скраћена, као код описане болеснице [2].

Описани су спорадични случајеви где не долази до потпуне регресије Милерових канала, те се развија један или оба јајовода, а изузетно ретко и материца. Могућа објашњења су: 1) неодговарајућа синтеза или активност АМН; 2) интраутерусно излагање диетилстилбестролу, које смањује осетљивост Милерових канала за АМН; 3) поремећај пролаза андроген–АР на нуклеарном нивоу; или 4) рано спуштање тестиса, тако да је Милеров канал ван домашаја АМН [6].

Особе са CAIS немају простату, нити се Волфови канали развијају током развоја фетуса, па се не стварају епидидимис, *vas deferens*, семене кесице и ејакулаторни каналићи. Клиничка слика која побуђује сумњу на CAIS захтева одређивање и потврду XY кариотипа [4]. Код одраслих особа са CAIS концентрација тестостерона обично је нормална или повишена у односу на одрасле особе мушког пола, који као супстрат за ароматазну активност доводи до повећане концентрације естрогена. Ниво FSH је у оквиру нормалних вредности, а ниво LH обично благо повишен услед хипоталамо-хипофизне резистенције на андрогене. Повишене вредности LH подстичу Лајдигове ћелије, синтеза и лучење тестостерона се појачавају, а последично и концентрација естрадиола. Ако функција и структура Сертолијевих ћелија није оштећена, концентрација АМН је нормална. Код приказане болеснице

це забележена је нормална концентрација тестостерона, док је концентрација LH била је на горњој граници нормале, као што је приказано у табели 1. Објашњење зашто у случају наше болеснице ниво LH није виши би било постојање одређеног степена хипоталамо-хипофизне осетљивости на андрогене, што је мало вероватно и досад није описано. Вероватнији разлог је екстремна гојазност болеснице и повећана количина масног ткива, а самим тим и повећана расположивост ензима ароматазе, који се примарно налазе у масном ткиву, па је могућа повећана конверзија тестостерона у естрогене. Естрогени преко негативне повратне спреге на нивоу хипоталамуса и хипофизе доводе до смањене концентрације гонадотропина, пре свега LH, и смањене стимулације лучења тестостерона, чему у прилог говоре нормална (у односу на мушкарце), а не повишена концентрација тестостерона и повишена концентрација естрадиола код приказане болеснице (Табела 1) [7].

Дијагноза CAIS се, као у нашем случају, поставља на основу клиничке слике и хормонских анализа (Табела 1) код особа са XY кариотипом. Потврда дијагнозе CAIS добија се генетском анализом и налазом мутације гена за АР, за шта није било техничких могућности.

Диференцијално дијагностички у обзир долазе: комплетна, тј. „права“, XY гонадна дисгенеза позната као Свајеров (Swyer) синдром, Мајер–Рокитански–Кустер–Хаустеров (Mayer–Rokitansky–Kuster–Hauser) синдром, недостатак 17 β -хидроксистероид-деhidрогеназе тип III, 5 α -редуктаза тип 2 дефицит (5-ARD) и КАН због дефицита 17-хидроксилазе (17-OH) или због дефицита 17,20-лиазе [1]. 46XY особе са CAIS имају женске спољне гениталије, одрастају и васпитавају се као девојчице и немају дилему о женској сексуалној оријентацији. По постављању дијагнозе CAIS, саветује се психолошко саветовање и за болесника и за породицу. Гонадектомија се саветује након пубертета, по завршеној феминизацији, с обзиром на то да је феминизација делом последица тестикуларне, а делом периферне конверзије тестостерона у естрогене. Ако се гонадектомија уради пре пубертета, саветује се индукција пубертета естрогенима. Ризик за малигну алтерацију тестиса пре пубертета је мали, а у одраслој доби је до 30%, па се као идеално време за гонадектомију предлаже рани одрасли период, непосредно након пубертета. После гонадектомије саветује се примена хормонске супституционе терапије (HRT) само естрогенима, пошто болеснице немају материцу, а неки аутори саветују комплетну супституцију естропрогестагенима, уз образложење да се рецептори за прогестерон не налазе само у материци, него у целом телу, а посебно су значајни у мозгу. Након гонадектомије, ми смо болесници преписали терапију естрадиолом трансдермално током шест месеци, а затим је додата терапија природним прогестероном, који за разлику од прогестагена нема ефекат ретенције течности и има најповољнији кардиометаболички профил [8, 9]. Изостанак менструације током примене комбиноване HRT је искључило

постојање материце код наше болеснице, што је иначе редак ентитет код особа са CAIS.

Код особа са CAIS, као и код приказане болеснице, могућа је диспареунија због кратке вагине, за шта је обично довољна вагинална дилатација, а у изузетним случајевима и хируршка елонгација вагине. Највећи проблем ових жена је то што, уколико желе, не могу да имају своје потомство [4].

Дијагнозу CAIS је неопходно поставити у 16. години, а затим урадити орхиектомију рано након пубертета, због могуће малигне алтерације тестиса, и увести

супституцију естропрогестагенима до периода очекиваног уласка жене у менопаузу, а по процени и дуже.

ЗАХВАЛНИЦА

Захваљујемо др Маји Иванишевић и др Марији Лазић на техничкој помоћи и сугестијама при изради овога рада. Рад је финансиран средствима пројекта број 175067 Министарства просвете, науке и технолошког развоја Републике Србије.

ЛИТЕРАТУРА

1. Lee PA, Houk CP, Ahmed SF, Hughes IA. Consensus statement on management of intersex disorders. International consensus conference on intersex organized by the Lawson Wilkins pediatric endocrine society and the European society for paediatric endocrinology. *Pediatrics*. 2006; 118(2):488-500.
2. Hughes IA, Davies JD, Bunch TI, Pasterski V, Mastroyannopoulou K, MacDougall J. Androgen insensitivity syndrome. *Lancet*. 2012; 12:60071-3.
3. Morris JM. The syndrome of testicular feminization in male pseudohermaphrodites. *Am J Obstet Gynecol*. 1953; 65:1192-211.
4. Galani A, Kitsiou-Tzeli S, Sofokleous C, Kanavakis E, Kalpini-Mavrou A. Androgen insensitivity syndrome: clinical features and molecular defects. *Hormones (Athens)*. 2008; 7(3):217-29.
5. Hiort O. The differential role of androgens in early human sex development. *BMC Med*. 2013; 11:152.
6. Van YH, Lin JL, Huang SF, Luo CC, Hwang CS, Lo FS. Novel point mutations in complete androgen insensitivity syndrome with incomplete müllerian regression: two Taiwanese patients. *Eur J Pediatr*. 2003; 162(11):781-4.
7. Michalakis K, Mintziori G, Kaprara A, Tarlatzis BC, Goulis DG. The complex interaction between obesity, metabolic syndrome and reproductive axis: a narrative review. *Metabolism*. 2013; 62(4):457-78.
8. Prior JC, Elliott TG, Norman E, Stajic V, Hitchcock CL. Progesterone therapy, endothelial function and cardiovascular risk factors: a 3-month randomized, placebo-controlled trial in healthy early postmenopausal women. *PLoS One*. 2014; 9(1):e84698.
9. Gadducci A, Biglia N, Cosio S, Sismondi P, Genazzani AR. Progestagen component in combined hormone replacement therapy in postmenopausal women and breast cancer risk: a debated clinical issue. *Gynecological Endocrin*. 2009; 25(12):807-15.

Complete Androgen Insensitivity Syndrome

Milina Tančić Gajić^{1,2}, Svetlana Vujović^{1,2}, Miomira Ivović^{1,2}, Ljiljana V. Marina^{1,2}, Zorana Arizanović^{1,2}, Dragana Raković^{1,2}, Dragan Micić^{1,2}

¹University of Belgrade, School of medicine, Belgrade, Serbia;

²Clinic for Endocrinology, Diabetes and Metabolism Diseases, Clinical Center of Serbia, Belgrade, Serbia

SUMMARY

Introduction Androgen insensitivity syndrome (AIS) belongs to disorders of sex development, resulting from complete or partial resistance to the biological actions of androgens in persons who are genetically males (XY) with normally developed testes and age-appropriate for males of serum testosterone concentration.

Case Outline A 21-year-old female patient was admitted at our Clinic further evaluation and treatment of testicular feminization syndrome, which was diagnosed at the age of 16 years. The patient had never menstruated. On physical examination, her external genitalia and breast development appeared as completely normal feminine structures but pubic and axillary hair was absent. Cytogenetic analysis showed a 46 XY karyotype. The values of sex hormones were as in adult males. The multi-

sliced computed tomography (MSCT) showed structures on both sides of the pelvic region, suggestive of testes. Bilateral orchiectomy was performed. Hormone replacement therapy was prescribed after gonadectomy. Vaginal dilatation was advised to avoid dyspareunia.

Conclusion The diagnosis of complete androgen insensitivity is based on clinical findings, hormonal analysis karyotype, visualization methods and genetic analysis. Bilateral gonadectomy is generally recommended in early adulthood to avoid the risk of testicular malignancy. Vaginal length may be short requiring dilatation in an effort to avoid dyspareunia. Vaginal surgery is rarely indicated for the creation of a functional vagina.

Keywords: androgen insensitivity syndrome; 46 XY; androgen receptor; primary amenorrhea

Примљен • Received: 17/04/2014

Ревизија • Revision: 30/09/2014

Прихваћен • Accepted: 09/10/2014