

## POREMEĆAJI MIKCIJE KOD DECE SA VEZIKOURETERALNIM REFLUKSOM

*Emilija Golubović, Predrag Miljković i Saša Živić*

Poremećaji mikcije koji prate vezikoureteralni refluks (VUR), otežavaju lečenje refluksa i povećavaju rizik za pojavu refluksne nefropatije. Danas se pored recidiva infekcije, za razvoj refluksne nefropatije uglavnom okrivljuje prateći poremećaj mikcije i genetska sklonost ožljavanju plemenitog tkiva.

U odnosu na prateće oštećenje bubrega poremećaji mikcije mogu da nose veliki, umeren ili neznatan rizik. Disfunkcionalna mikcija sa znacima stakato tipa ili sindromom lenje bešike nosi rizik oštećenja gornjeg urotrakta.

Primarnu monosimptomatsku enurezu (PEN) ne prate oštećenja bubrega.

Najdestruktivnije promene srec'u se kod sindroma detrusor/sfinkter disinerģije sa slikom neneurogene neurogene bešike Hinman i Ochoa. *Acta Medica Medianae* 2003; 42(4):55-59.

*Ključne reči: poremećaji mokrenja, vezikoureteralni refluks, enureza*

Dečji klinika Kliničkog centra u Nišu

*Kontakt:* Emilija Golubović  
Dečja klinika Kliničkog centra  
Brace Taskovic 48  
18000 Niš, Srbija i Cma Gora  
Tel.: 018/533-676, 334-190, e-mail: [golubovic@bankerinter.net](mailto:golubovic@bankerinter.net)

### Uvod

Vezikoureteralni refluks (VUR) definiše se kao retrogradni tok urina iz bešike ka ureterima usled insuficijentnosli vezikoureteralnog ušća. Vezikoureteralni spoj se ponaša kao jednosmerna valvula zahvaljujući pritisku bešične muskulature na distalni deo intravezikalnog uretera. Logično je očekivati da će insuficijentnost ureteralnog ušća koja prati refluks, bid potencirana okruženjem mišić'nih snopova koji nesinhrono učestvuju u samom aktu mikcije. Pojava refluksne nefropatije u toku VUR-a ali i u njegovom odsustvu, koreliše sa učestaloš'cu urinarnih infekcija i sa pojavom nekih od tzv. eliminaciono-disfunkcionih sindroma ili disfunkcionog mokrenja (1).

### Fiziologija akta mokrenja

Akt mokrenja je kompleksna i kombinovana refleksno-voljna radnja u kojoj učestvuju mokraćna bešika, njeni sfinkterni mehanizmi, delom poprečno-prugasta muskulatura pelvičnog dna, sa preciznom spinalnom i moždanom kontrolom. Mišići učesnici u aktu mikcije moraju biti savršeno sinhroni u svom radu, što je postignuto različitom inervacijom (dualni adrenerģično/holinergični uticaj). Sama mikcija je primarno i dominantno spinalni refleks, koji tokom sazrevanja

deteta biva olakšan ili inhibiran višim moždanim centrima. Detrusor ima dominantno holinerģičnu inervaciju, sa centrima u sivoj masi S2-S4 dela kičmene moždine. U delu detrusora oko fundusa bešike ima malo p adrenerģičnih receptora čija stimulacija dovodi do relaksacije detrusora, dok neznatna količina a receptora u telu bešike potencira kontrakciju detrusora.

Unutrašnji sfinkter čini vrat mokraćne bešike. U vratu bešike su a adrenerģics receptori, sa simpatičkom inervacijom iz torakalnog dela kičmenog stuba (Th 11-12).

Spoljni ureteralni sfinkter (koji normalno cine dva glatkomišićna sloja uretralnog zida i centralni poprečno-prugasti sloj između njih, koji nosi dominantnu sfinktersku aktivnost, nazvan je intrizičnim rabdosfinkterom) ima a adrenerģične receptore, te se pridružuje unutrašnjem sfinkteru u čuvanju kontinentnosti tokom faze punjenja bešike.

Poprečno-prugasta muskulatura periuretralne regije i pelvičnog poda kontrakcijom pomaže efekte sfinktera u održanju kontinentnosti. Inervacija joj potiče od S2-S4 spinalnog spleta, preko pudendalnog nerva.

Kod novorođenih je mikcija primarno spinalni refleks. Započinje refleksnom kontrakcijom detrusora, onda kada ispunjenost bešike dostigne kritični nivo, ponavlja se vise puta tokom sata i nije idealno zaokružena potpunim pražnjenjem bešike (zaostaje vise od 10% rezidualnog urina). Bešika se prazni neinhibiranim kontrakcijama detrusora, namanju količinu urina u njoj. Narednih godina se kapacitet mokraćne bešike postepeno povećava, razvijaju se kortikalne funkcije, najpre kao svest o punoći bešike a zatim i kao mogućnost voljnog odlaganja i započinjanja mikcije.

Normalni akt mokrenja mora da ispuni sledeće uslove:

1. da bešika ima očuvan kapacitet koji odgovara uzrastu deteta,
2. da se bešika tokom mikcije prazni kompletno,
3. da se pražnjenje odvija voljno, i
4. da se pražnjenje bešike odvija pod niskim pritiscima. Niski pritisci u bešici se održavaju zahvaljujući elastičnim snopovima mišićnog zida i inhibitornim kortikalnim impulsima na povremene kontrakcije detrusora (2).

Shodno ovome, poremećena mikcija se sreće zbog nemogućnosti da se bešika adekvatno ispuni, isprazni ili kombinovane insuficijentnosti.

U toku punjenja bešike urin se zadržava u njoj zahvaljujući sfinkternim mehanizmima. Mikcija nastaje voljno, simultanom kontrakcijom detrusora i relaksacijom distalnog sfinklerskog mehanizma (koga cine uretralni glatki mišići inervisani od autonomnog dela pelvičnog plexusa, poprečno-prugastog delatirizičnog radosfinktera i perinealne muskulature inervisane od pudendalnog nerva). Normalno uretralna relaksacija za koju sekundu prethodi kontrakciji detrusora, što dovodi do blagog porasta intravezikalnog pritiska do izv. sigurnosne zone od 30 do 40 min H<sub>2</sub>O.

Kod poremećenog odnosa detrusor/sfinkter, gde kontrakciju detrusora ne prati relaksacija sfinktera (detrusor/sfinkter disinergija - DSD) javlja se kritični porast vezikalnog pritiska preko 40 mm H<sub>2</sub>O u fazi punjenja, pa i do 100 mm H<sub>2</sub>O u fazi mikcije. Ova slika subvezikalne opstrukcije snažno povećava pritisak u samim bubrezima te je obilgatno praćena vezikoureteralnim refluksom. Stoga je detrusor/sfinkter disinergija stanje koje nefrolozi danas smatraju osnovnim rizikom za razvoj oštećenja bubrega i njegovu progresiju, naročito u uslovima već poslojećeg vezikoureteralnog refluksa (VUR-a), ili stalno prisutne urinarne infekcije.

Posmatrano kroz palofiziološka zbivanja na nivou detrusora, vrata bešike i spoljnog sfinktera mogu se sresti nekoliko mogućnosti:

- a) poremećaj intravezikularnog pritiska usled rigidnog bešičnog zida (low-compliance), najčešće zbog fibroze elastičnih mišićnih snopova,
- b) nevoljna kontrakcija detrusora (detrusor hiperrefleksija) koja vodi porastu intravezikularnog pritiska,
- c) nekompetentni proksimalni i distalni sfinkter (slabost sfinktera), sa pojavom raznih oblika inkontinencije i nevoljnog oticanja urina.

Najčešće kliničke manifestacije ovakvih kombinacija su:

1. hiperrefleksivni detrusor/hiperrefleksivni sfinkter (detrusor/sfinkter disinergija).

Deca sa ovim poremećajem često mokre, imaju ureteralnu inkontinenciju, urinarne infekcije, rizik za razvoj VUR-a i ozbiljno bubrežno oštećenje. Obično je neophodna terapijska upotreba antiholergika, nekada i ciklična intennitentna samokateterizacija (CIC).

2. arefleksija detrusora (hiperrefleksija sfinktera, koju karakteriše otežana mikcija sa nekompletnim pražnjenjem Bešikaje velik", trabekulirana Nekadaje neophodna CIC za njeno po'puno pražnjenje.

3. arefleksija detrusora/arefleksija sfinktera, u kojoj nema rizika za porast intravezikalnog pritiska iznad zone sigurnosti, ali je prisutna slalna inkontinencija.

4. hiperrefleksija detrusora/arefleksija sfinktera, sa pratećom neprekidnom inkontinencijom.

Ovakvi poremećaji mokrenja najčešće prate neurološka oboljenja (mijelodisplaziju, malformacije CNS-a, spinu bifidu, degenerativna oboljenja, tumore i dr.), zatim, mišićne poremećaje (mišićna distrofija), urogenitalne anomalije (ekstrofija mokraćne bešike, epispadija, hipospadija i dr.). Poseban rizik za razvoj nefropatije tipa neurogene bešike sreće se kod spinalnog disrafizma ili tethered cord sindroma, koji se fenotipski nameću prisustvom nevusa, pigmentacije, hirzuntnog polja ili lokalnog otoka u lumbosakralnom delu kičmenog stuba. U prisustvu VUR-a, opisani lokalni nalaz nad kičmenim stubom je imperativ za urodinamsku obradu i vizuelizaciju kičmenog stuba (CT, NRM). Na sakralnu ageneziju, koja je takode povezana sa poremećajima mikcije sumnja se kod aplatiranih glutealnih brazda. Stoga je inspekcija lumbosakralnog dela kičmenog stuba imperativ pregleda dece sa VUR-om i urinarnim infekcijama.

Potpuno odvojeno od ovih poremećaja koje imaju svoju definisanu nervnu ili anatomsku osnovu, sloje tzv. funkcionalni ili razvojni poremećaji mokrenja (3, 4, 5, 6).

### Funkcionalni poremećaji mokrenja

Kod dece sa funkcionalnim poremećajima mokrenja ne postoje urođena ili stećena neurološka oštećenja, niti anomalije urinarnog trakta. Ova deca imaju loše naučen akt mikcije, koja je izmenjenih karakteristika i nepotpuna. Radi se o razvojnom poremećaju, sa različitom incidencom, svakako se češće sreće kod devojčica uzrasta od 3 do 7 godina. Učestalije su kod dece sa recidivantnim, nekomplikovanim urinarnim infekcijama, sa velikim rizikom oštećenja gornjih urinarnih puteva.

Funkcionalni poremećaji mokrenja se dele na:

- a. sindrom urgencije/inkontinencije, i
- b. disfunkciono mokrenje (tipa stakalo, frakcionisano mokrenje i sindrom lenje bešike).

Sindrom urgencije/inkontinencije karakteriše se iznenadnom, neodložnom potrebom za mokrenjem, koju dete pokušava da odloži raznim manevrima kao što su skakanje, cupkanje i ukrštanje nogu. Tim manevrima povećava se kontrakcija mišića pelvičnog dna, te se dodatnim pritiscima na uretru voljno odlaže mikcija. Karakterističan je tzv. Vincent-ov znak ili znak "naklona", dete čučajući petom pritiska perineum da odloži urgentnu inkontinenciju. Smatra se da 3,1 % devojčica i 1,1% dečaka imaju inkontinenciju tipa urgencije. Sreće se i u 10% žena u generativnom periodu i čak 22% starijih žena.

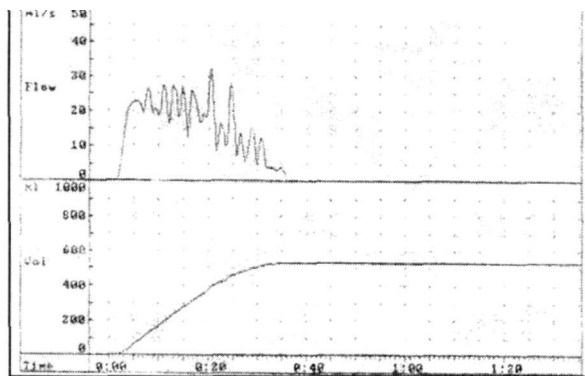
U osnovi ovog poremećaja stoji povećana aktivnost detrusora u fazi punjenja bešike, umesto centralnog odlaganja i inhibicije ovakvih kontrakcija, dete je naučilo (lose naravno), da akt mokrenja jdláže kontrakcijom spoljnog sfinktera. Urodinamika pokazuje neinhibirane kontrakcije detrusora u fazi punjenja

beške, pri malim količinama urina u njoj. Ovo je praćeno kontrakcijom mišića pelvičnog dna, i porastom intravezikalnog pritiska. Cistometrijski kapacitet je manji za uzrast, a ultrazvučno dominira zadebljanje zida mokraćne beške.

Disfunkciono mokrenje je definisano kao odsustvo idealne koordinacije između detrusora, vrata i spoljašnjeg sfinktera, samostalno ili u kombinaciji, što dovodi do porasta intravezikalnog pritiska, čime ovaj oblik poremećaja povećava rizik od nefropatije u refluksu. Pominju se tri tipa disfunkcionog mokrenja: stakalo, frakcionisani tip i sindrom lenje beške.

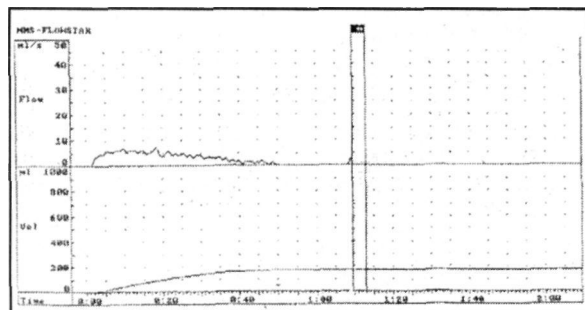
Stakato tip karakteriše ritmični tip mokrenja, sa produženim vremenom mokrenja, sa prekidima samog akta te je pražnjenje nepotpuno. Urodinamika pokazuje nestabilnost detrusora, tokom cele mikcije povećana je aktivnost mišića pelvičnog dna, koji povećavaju intravezikalni pritisak i produžavaju cistometrijsku krivu, čine je oscilatomom, sa pikovima i padovima. Zid beške je zadebljao, postoji uvek postmikcijski reziduum.

Deca sa frakcionisanim tipom disfunkcije retko mokre, beška je većeg kapaciteta no što odgovara uzrastu. Akt mikcije se odvija u više frakcija, svaka odgovara kontrakciji detrusora i istovremenoj kontrakciji abdominalne muskulature koja pomaže mikciju (grafikon 1). Ultrazvukom se otkriva beška velikog kapaciteta, sa znatnim postmikcijskim reziduumom. Ova deca veoma često imaju opstipacije i prljaju rublje stolicom.



Grafikon 1. Urofloumetrijska krivulja kod disfunkcionog mokrenja stakato tipa

U sindromu lenje beške deca retko mokre u toku dana, mikcija je produžena, sa veoma velikim reziduumom nakon mikcije (grafikon 2). Detrusor je iscr-



Grafikon 2. Urofloumetrija kod sindroma lenje beške. Nakon mikcije CIC eliminiše više od 200 ml urina

pljen, njegove kontrakcije retke i neefektivne. Javlja se inkontinencija po tipu prelivanja. Često je praćena opstipacijom ili enkoprezom.

Svi oblici funkcionog poremećaja mokrenja praćeni su porastom intravezikalnog pritiska, rezidualnim urinom, dovode do ozbiljnih oštećenja bubrega i zahtevaju adekvatne treninge i reedukaciju dece (5, 6, 7, 8). Neophodnaje i povremena farmakološka potpora (antiholinergici kod neinhibiranih kontrakcija detrusora, ili alfa blokera i miorelaksanti kod hiperrefleksije sfinktera uretre).

Kao najagresivniji poremećaji mikcije, koji su praćeni VUR-om, pominju se neneurogena-neurogena beška u Hinman i Ochoa (uro-facijalnom) sindromu. Radi se o najozbiljnijim poremećajima bešične funkcije, sa obligatnim oštećenjem bubrega zbog masivnog vezikoureteralnog refluksa, ali bez neurološkog oštećenja ili opstruktivne neuropatije (9, 10, 11, 12). Uvekje prisutna enureza, enkopreza, ponavljanje infekcije urina. Najčešće se nalazi trabekulirana beška, sa refluksom visokog stepena. Hirurška korekcija može dovesti do pogoršanja stanja na već enormno dilatiranom izvodnom urinarnom sistemu, dok reedukacija dece, učenje o pravilnom formiranju akta mikcije dovodi do oporavka.

Poremećaji mikcije koji ne nose rizik za oštećenje bubrega su:

- dnevno frekventno mokrenje, koje se objašnjava idiopatskom hiperaktivnošću detrusora,
- "giggle incontinence" - inkontinencija kikotanja prati devojčice u pubertetu, benigna je po toku i ne zahteva ispitivanje,

- primarna monosimptomatska enureza (PEN) može se smatrati poremećajem mikcije u nekom širem konceptu. Radi se o nevoljnom umokranju u uzrastu kada se očekuje njegova voljna kontrola, kod devojčica je to uzrast stariji od 5 a kod dečaka 6 godina. Za pedijatre je enureza normalan akt mokrenja iz fiziološkog ugla posmatrano, ali u neadekvatnom vremenu i neprihvatljivom mestu (13, 14, 15). Ona ne predstavlja funkcioni poremećaj mokrenja, s obzirom da se akt mokrenja odvija pod normalnim pritiskom, uz adekvatnu kontrakciju detrusora i relaksaciju sfinktera. Oko 10 do 20% dece, među njima dva puta češće dečaci, u uzrastu od 5 godina ima noćnu primarnu enurezu (PEN), sa 7 godina ovaj procenat padana 7-10, a sa 15 godina samo 2% dece još uvek mokri nocu. U etiologiji se pominje poremećaj spavanja, noćna poliurija i neadekvatna noćna sekrecija antidiureznog hormona (ADH), uz genetsko opterećenje (14, 15, 16, 17). Normalno se u toku dana stvori dva puta više urina no u toku noći. Kod dece sa PEN ovaj odnos ne važi, među njima je prisutna noćna poliurija.

Precizne studije ukazuju da se poliurija javlja zbog redukcije u reapsorciji jona  $\text{Na}^+$  i  $\text{Mg}^+$ . Kod enureze postoji smanjenje reapsorcije  $\text{Na}^+$  i  $\text{Mg}^+$  u tankoj ascedentnoj Henle-ovoj petlji. Nadalje je dokazano da jonska reapsorcija raste pod uticajem ADH a opada pod uticajem prostaglandina koji deluje na nivou distalnih tubula. Odatle postoji pokušaj da se PEN objasni redukcijom efekata ADH ili povećanom produkcijom prostaglandina. Odatle i savremena terapija alarmnim sistemima i ADH supstitucijom (DDAVP 10-20 ng).

### Ispitivanje dece koja imaju poremećaje mokrenja

O aktu mokrenja se informacije dobijaju anamnezom, ultrazvučnom i urodinamskom obradom. Vođenje urednog trodnevnog dnevnika mikcije sa parametrima frekvence i volumena, uz praćenje unosa tečnosti, kao i navika u eliminaciji stolice, startni je deo svake obrade deteta sa poremećajem mikcije. Neophodan je ultrazvučni pregled urotakta, uz poseban osvrt na izgled i debljinu bešičnog zida i postmikcijski reziduum. Kako deca pri svakom pregledu mokre u njima nepoznatim uslovima, to dobijene parametre treba proveriti više puta. Nepostojanje rezidualnog urina nakon mikcije ne isključuje postojanje bešične disinerģije.

Urofloumetrija kao grafički prikaz urinarnog protoka sa parametrima mikcije predstavlja deo neophodnog pregleda (19, 20, 21, 22).

Kako sam naziv metode kazuje, radi se o protoku urina u jedinici vremena, sa određivanjem parametra protoka. Minimaini volumen urina za adekvatnu interpretaciju je 100 ml. Kriva mikcije je normalno u obliku zvona, sa dozvoljenom lakom asimetrijom. Svi parametri zavise od uzrasta, delom i od pola, te se dobijene vrednosti kompariraju sa nomogramskim tablicama.

Ozbiljni poremećaji krive vide se kod dece sa bešičnom disfunkcijom. Poznato je da prognoza vezikoureteralnog refluksa i terapijski uspesi zavise ne samo od stepena refluksa ili terapijskog pristupa (hi-

ruškog/konzervativnog), već i od korekcije bešične disfunkcije koja prati refluks. Urofloumetrija je deo rutinskog ispitivanja svakog deteta iznad treće godine sa prisutnim reflusom, i prethodi urodinamskoj obradi kod ozbiljnijih poremećaja mokrenja. U toku urofloumetrije prati se i elektromiografija mišića pelvičnog dna radi otkrivanja DSD (23).

### Zaključak

Poslednjih godina veoma intenzivno se ističe značaj različitih oblika poremećaja mokrenja kao odlucujućeg faktora u prognozi recidivantnih urinarnih infekcija sa ili bez pratećeg vezikoureteralnog refluksa. Kako je akt mokrenja razvojna funkcija, koja podleže procesu sazrevanja, to se na putu rasta i razvoja deteta mogu sresti različiti oblici njegovog poremećaja. Neki od njih ne nose veći rizik za oštećenje bubrega (inkontinencija kikotaanja ili urgencija), dok "lezy bladder", detrusor/sfinkter disinerģija pripadaju malignijim poremećajima. Potrebno je veliko strpljenje i saradnja sa roditeljima da se otkrije bešična disfunkcija i skrining neinvazivne tehnike ispitivanja kojima bi se odvojila deca koja zahtevaju potpunu urodinamsku obradu.

Terapija bešične disfunkcije (bilo reedukcionim treningom, bilo medikamentoznom potporom) deo je neophodne terapije svih recidivnih urinarnih infekcija. Ovo polje terapije dopušta dečjem nefrologu da doprinese smanjenju pojave ožiljne nefropatije.

### Literatura

- Garin E, Compas A, Hamsy Y. Primary vesicoureteral reflux: review of current concepts. *Pediatr nephrol* 1998; 12:249-56.
- Hinman F, Miller E, Hutch A, Cox C, Goodfriend R, Marchall S. Low pressure reflux: relation of vesicoureteral reflux to intravesical pressure. *J Urol* 2002; 16:1063-8.
- Ewalt D, Bauer S. Pediatric neurology, urodynamics II *Pediatr Clin North Am* 1996; 23:501-9.
- Kostić M. Disfunkcija mokraćne bešike, funkcionalni poremećaji mokrenja kod dece. *Acta medica paediatrica* 1998;4:1161-71.
- Chandra M, Maddix H, Mc Vicar M. Transient urodynamic dysfunction of infancy: relationship to urinary tract infections and vesicoureteral reflux. *J Urol* 1996; 155:673-7.
- Swami S, Abrams P. Urge incontinence. *Urodynamics II Pediatr Clin North Am* 1996; 23:417-25.
- Houle A, Gilmour R, Churchill B. What volume can a child normally store in the bladder at a safe pressure? *J Urol* 1993; 149:56-9.
- Hjalmas K. Urodynamics in normal infants and children. *Scan J Nephrol* 1998; 114-20.
- Sillen U. Vesicoureteral reflux in infants. *Pediatr Nephrol* 1999; 13:355-61.
- Hanna M, Scipio W, Suh K, Kogan S, Levitt S, Donner K. Urodynamics in children. Part I. Methodology. *J Urol* 1981; 125:530-3.
- Koff SA. Relationship between dysfunctional voiding and reflux. *J Urol* 1992; 148: 1703-5.
- Homsy Y. Dysfunctional voiding syndromes and vesicoureteral reflux. *Pediatr Nephrol* 1994; 8: 116-21.
- Gontrard AV, Mauer K, Berner W. Clinical behavioral problems in day and night wetting children. *Pediatr Nephrol* 1999;31:662-7.
- Norgaard JP. Pathophysiology of nocturnal enuresis. *Scand J Urol Nephrol* 1991; 140:1-35.
- Wolfish N. Sleep/arousal and enuresis subtypes. *J Urol* 2001; 166:2444-7.
- Neveus T. Oxybutynin, desmopressin and enuresis. *J Urol* 2001; 166:2459-62.
- Butler R, Holland P, Robinson J. Examination of the structured withdrawal program to prevent relapse of nocturnal enuresis *J Urol* 2001; 166:2463-6.
- G00I JD, Vijverberg M, Jong T. Functional daytime incontinence-clinical and urodynamic assessment. *Scand J Urol Nephrol* 1992; 141:58-69.
- Hanna M, Scipio W, Suh K, Kogan S, Levitt S, Donner K. Urodynamics in children. Part I. Methodology. *J Urol* 1981; 125:530-3.
- Jorgenson J, Jensen KM. Uroflowmetry. *Urodynamics II Pediatr Clin North Am* 1996; 23:237-42.
- Jensen K, Nielsen K, Kristensen E, Dalsgaard J, Ovist N, Krarup T. Uroflowmetry in neurologically normal children with voiding disorders. *Scan J Urol Neurol* 1985; 19:81-4.
- Mayo ME, Burns MW. Urodynamic studies in children who wet. *Br J Urol* 1990; 65:641-5.
- Barrett D, Wein A. Flow evaluation and simultaneous external sphincter electromyography in clinical urodynamics. *J Urol* 1981; 125:538-41.

## MICTURATION DISORDERS IN CHILDREN WITH VESICoureTERAL REFLUX

*Emilija Golubovic, Predrag Miljkovic and Sasa Zivic*

Micturation disorders associated with VUR disable reflux resolution and treatment increasing renal damage and reflux nephropathy. Recent data consider recurrent infection in addition to bladder dysfunction and genetic susceptibility in develop reflux nephropaty. According to their potential damage to upper tract they are classified into mild, moderate and severe.

Typ staccato or lazy bladder is often associated with renal damage.

Most severe disfunction/non-neurogenic neurogenic bladder can be associated with renal insufficiency. Monosymptomatic nocturnal enuresis has no rise for development nephropathy. *Acta Medico Medianae, 2003; 42 (4):55-59.*

*Key words: dysfunctional voiding, VUR, monosymptomatic nocturnal enuresis*