



ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ
ΔΥΤΙΚΗΣ ΜΑΚΕΔΟΝΙΑΣ

Τμήμα Ηλεκτρολόγων Μηχανικών και Μηχανικών Υπολογιστών

Εφαρμογή υποστήριξης ασθενών στη χρήση φαρμακευτικής κάνναβης

ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ

Κωνσταντίνος Δαντσάκης

Επιβλέπων: Αγγελίδης Παντελής, Καθηγητής ΠΔΜ

Κοζάνη

20/8/2021



ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ
ΔΥΤΙΚΗΣ ΜΑΚΕΔΟΝΙΑΣ

Τμήμα Ηλεκτρολόγων Μηχανικών και Μηχανικών Υπολογιστών

Εφαρμογή υποστήριξης ασθενών στη χρήση φαρμακευτικής κάνναβης

ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ

Κωνσταντίνος Δαντσάκης

Επιβλέπων: Αγγελίδης Παντελής, Καθηγητής ΠΔΜ

Κοζάνη

20/8/2021

Εισαγωγή

Στόχος της συγκεκριμένης εφαρμογής είναι η ενημέρωση σχετικά με την φαρμακευτική κάνναβη. Αφού δωθεί ο ορισμός της έννοιας και παρουσιαστούν οι μορφές της θα ακολουθήσουν ιστορικές αναφορές σχετικά με τη χρήση της. Βασικό κορμό της εργασίας αποτελεί η συμβολή της στην ιατρική μέσω των φαρμάκων που την έχουν ως βάση. Θα παρουσιαστούν επίσης τα σχετικά πειράματα και θα γίνει ειδική αναφορά στην σχέση της φαρμακευτικής κάνναβης, και προϊόντα βασισμένα σε αυτή, με την αντιμετώπιση του καρκίνου. Όλες αυτές οι αναφορές είναι μέρος της προσπάθειας να απαντηθεί το ερώτημα αν θα πρέπει να νομιμοποιηθεί η χρήση της.

Στη συνέχεια ακολουθεί επεξήγηση των προγραμμάτων και των εργαλείων που χρησιμοποιήσα για τον προγραμματισμό της εφαρμογής.

Τέλος, θα αναλυθεί πλήρως ο τρόπος κατασκευής και λειτουργίας της εφαρμογής, που έχει να κάνει με την ενημέρωση της φαρμακευτικής κάνναβης, με την βοήθεια άρθρων σχετικά με αυτή.

Λέξεις κλειδιά: Φαρμακευτική κάνναβη, ιατρική, ενημέρωση, εφαρμογή

Abstract

The purpose of this application is to provide information about medicinal cannabis. Once the concept is defined and its forms are presented, historical report on its use will follow. Its main body of work is its contribution to medicine through the drugs that are based on it. The relevant experiments will also be presented and special reference will be made to the relationship between medicinal cannabis, and products based on it, in the treatment of cancer. All of these references are part of the effort to answer the question of whether its use should be legalized.

The following is an explanation of the programs and tools I used to program the application.

Finally, the way of construction and operation of the application will be fully analyzed, which has to do with the updating of the medical cannabis, with the help of articles related to it.

Keywords: Medicinal cannabis, medicine, information, application

Δήλωση Πνευματικών Δικαιωμάτων

Δηλώνω ρητά ότι, σύμφωνα με το άρθρο 8 του Ν. 1599/1986 και τα άρθρα 2,4,6 παρ. 3 του Ν. 1256/1982, η παρούσα Διπλωματική Εργασία με τίτλο

“Εφαρμογή υποστήριξης ασθενών στη χρήση φαρμακευτικής κάνναβης

Application for patient support in the use of medical cannabis”,

καθώς και τα ηλεκτρονικά αρχεία και πηγαίοι κώδικες που αναπτύχθηκαν ή τροποποιήθηκαν στα πλαίσια αυτής της εργασίας και αναφέρονται ρητώς μέσα στο κείμενο που συνοδεύουν, και η οποία έχει εκπονηθεί στο Τμήμα Ηλεκτρολόγων Μηχανικών και Μηχανικών Υπολογιστών του Πανεπιστημίου Δυτικής Μακεδονίας, υπό την επίβλεψη του μέλους του Τμήματος κ. Αγγελίδη Παντελή, αποτελεί αποκλειστικά προϊόν προσωπικής εργασίας και δεν προσβάλλει κάθε μορφής πνευματικά δικαιώματα τρίτων και δεν είναι προϊόν μερικής ή ολικής αντιγραφής, οι πηγές δε που χρησιμοποιήθηκαν περιορίζονται στις βιβλιογραφικές αναφορές και μόνον. Τα σημεία όπου έχω χρησιμοποιήσει ιδέες, κείμενο, αρχεία ή / και πηγές άλλων συγγραφέων, αναφέρονται ευδιάκριτα στο κείμενο με την κατάλληλη παραπομπή και η σχετική αναφορά περιλαμβάνεται στο τμήμα των βιβλιογραφικών αναφορών με πλήρη περιγραφή.

Απαγορεύεται η αντιγραφή, αποθήκευση και διανομή της παρούσας εργασίας, εξ ολοκλήρου ή τμήματος αυτής, για εμπορικό σκοπό. Επιτρέπεται η ανατύπωση, αποθήκευση και διανομή για σκοπό μη κερδοσκοπικό, εκπαιδευτικής ή ερευνητικής φύσης, υπό την προϋπόθεση να αναφέρεται η πηγή προέλευσης και να διατηρείται το παρόν μήνυμα. Ερωτήματα που αφορούν τη χρήση της εργασίας για κερδοσκοπικό σκοπό πρέπει να απευθύνονται προς τον συγγραφέα. Οι απόψεις και τα συμπεράσματα που περιέχονται σε αυτό το έγγραφο εκφράζουν τον συγγραφέα και μόνο.

Copyright (C) Ονοματεπώνυμο Φοιτητή & Επιβλέποντα/ες, Έτος, Πόλη

Copyright (C) Δαντσάκης Κωνσταντίνος, Παντελής Αγγελίδης, 2021, Κοζάνη

Υπογραφή Φοιτητή:

Δαντσάκης Κωνσταντίνος

Ευχαριστίες

Θα ήθελα να ευχαριστήσω θερμά τον επιβλέπων καθηγητή μου Δρ. Παντελή Αγγελίδη και τον καθηγητή Δρ. Φίλιππο Παπαδόπουλο, για την καθοδήγηση, τις γνώσεις και την βοήθεια που μου παρείχαν για την διεκπεραίωση της εργασίας αυτής.

Περιεχόμενα

Contents

Περιεχόμενα	8
Κατάλογος Πινάκων	9
Κατάλογος Εικόνων	9
Κεφάλαιο 1	11
1.1 Φαρμακευτική Κάνναβη	11
1.1.1 Τι είναι η κάνναβη (φαρμακευτική);.....	11
1.1.2 Τρόποι χρήσης και μορφές κάνναβης	11
1.1.3 Ιστορικά	12
1.2 Ιατρική Χρήση	12
1.2.1 Περιληπτικές χρήσεις κάνναβης.....	12
1.2.2 Πειράματα με χρήση προϊόντων κάνναβης σε διάφορους ασθενείς.....	13
1.2.3 Πρόσληψη καπνού κάνναβης και καρκίνος	14
1.2.4 Κανναβινοειδή και καρκίνος [133].....	19
1.2.5 Λειτουργία των ενδοκανναβινοειδών	19
1.2.6 Φάρμακα που παράγονται απ' ευθείας από το φυτό[51]	23
1.3 Κόστος παραγωγής της κάνναβης	23
1.4 Νομιμοποίηση και χρήση κάνναβης σε πολιτείες	24
1.4.1 Το στίγμα της κάνναβης [132].....	27
Κεφάλαιο 2	28
2.1 Εφαρμογή Android	28
2.1.1 Android studio	28
2.1.2 Kotlin	29
2.1.3 Γιατί Kotlin αντί για Java;.....	29
2.1.4 Android SDK.....	30
2.1.5 JSON.....	31
2.1.6 Android View	32
2.2 Σχεδιασμός της εφαρμογής	34
2.3 Λειτουργία της Εφαρμογής	41
2.3.1 Δεύτερη Εφαρμογή(admin).....	61
Κεφάλαιο 3	71
3.1 Συμπεράσματα	71
3.2 Μελλοντικές λειτουργίες και επεκτάσεις.....	71
Βιβλιογραφία	72

Κατάλογος Πινάκων

Πίνακας 1 Πιθανή χρήση κανναβινοειδών στη θεραπεία του καρκίνου: στοιχεία υπέρ και κατά.....	15
Πίνακας 2:Ιδιότητες φαρμάκων που σχετίζονται με κανναβινοειδή	22
Πίνακας 3:Διοργάνωση ολοκληρωμένης μονάδας παραγωγής ιατρικής κάνναβης σε ένα εκτάριο θερμοκηπίου	24
Πίνακας 4:Ενδείξεις φαρμακευτικής κάνναβης για χρήση από το κράτος.....	26

Κατάλογος Εικόνων

Εικόνα 1:Json to kotlin	32
Εικόνα 2:Navigation Fragments.....	34
Εικόνα 3: Activities xml.....	36
Εικόνα 4:Main Activity.....	37
Εικόνα 5:Menu.....	37
Εικόνα 6:Item xml	38
Εικόνα 7:Article WebView	39
Εικόνα 8: MustRead Activity xml	40
Εικόνα 9:Item mustread xml.....	40
Εικόνα 10: MustRead WebView	41
Εικόνα 11:Κώδικας MedNews Fragment	42
Εικόνα 12:RecyclerView Adapter	43
Εικόνα 13:App View MedNews.....	44
Εικόνα 14: Κώδικας SavedNews Fragment.....	45
Εικόνα 15:App View SavedNews.....	47
Εικόνα 16:Κώδικας SearchNews Fragment	48
Εικόνα 17:App View SearchNews	49
Εικόνα 18: Article Fragment	49
Εικόνα 19:Δημιουργία της βάσης δεδομένων Room	51
Εικόνα 20: Repository	51
Εικόνα 21:SQL εντολές στην εφαρμογή για εισαγωγή, λήψη και διαγραφή των δεδομένων μας.....	51
Εικόνα 22: Retrofit	52
Εικόνα 23: API request	53
Εικόνα 24: MustRead Fragment	54
Εικόνα 25: MustRead FirestoreRecyclerView Adapter	55
Εικόνα 26: Posts database	55
Εικόνα 27: App view MustReadNews.....	56
Εικόνα 28: ViewModel	57
Εικόνα 29: MainActivity.....	58
Εικόνα 30: Android Manifest	59
Εικόνα 31: App Gradle.....	60
Εικόνα 32: Admin App menu	61
Εικόνα 33: App View Admin Select	62
Εικόνα 34: Upload Acticity.....	63

Εικόνα 35:App View Upload	63
Εικόνα 36: Update Activity	64
Εικόνα 37:App View Update.....	65
Εικόνα 38: Delete Activity	66
Εικόνα 39:App View Delete	67
Εικόνα 40:Database	67
Εικόνα 41:Firestore Firebase	68
Εικόνα 42:RecyclerView Adapter.....	68
Εικόνα 43:MainActivity code	69
Εικόνα 44:MainActivity functions	70

Κεφάλαιο 1

1.1 Φαρμακευτική Κάνναβη

1.1.1 Τι είναι η κάνναβη (φαρμακευτική):

Η κάνναβη γνωστή και ως μαριχουάνα (Μεξικανικά marijuana) και γκάντζα (Σανσκριτικό gañjā, που σημαίνει κάνναβη), αναφέρεται σε οποιοδήποτε αριθμό παρασκευασμάτων του φυτού κάνναβη που προορίζονται για χρήση ως ψυχοδραστικό φάρμακο. Η πιο κοινή μορφή της κάνναβης που χρησιμοποιείται ως φάρμακο είναι η αποξηραμένη φυτική μορφή.

Η ψυχοδραστική χημική ένωση στην κάνναβη είναι η Δ⁹-τετραϋδροκανναβινόλη (συντομογραφημένη ως THC). Τουλάχιστον άλλα 66 άλλα κανναβινοειδή είναι επίσης παρόντα στην κάνναβη, συμπεριλαμβανομένου της κανναβιδιόλης(CBD), της κανναβινόλης(CBN) και της τετραϋδροκανναβιβαρίνης(THCV), μεταξύ πολλών άλλων, οι οποίες πιστεύεται ότι οδηγούν σε διαφορετικά αποτελέσματα από εκείνα της THC και μόνο. [1]

1.1.2 Τρόποι χρήσης και μορφές κάνναβης

Η κάνναβη χρησιμοποιείται σε διάφορες μορφές:

- Ολόκληρο το λουλούδι και φύλλο

Οι όροι χόρτο ή μαριχουάνα ή μαύρο ή χασίς αναφέρονται στο εξατμισμένο μείγμα των φύλλων, των λουλουδιών και των κλαδιών, και στο κακής ποιότητας χόρτο και των σπόρων. Οι τύποι μαριχουάνας που χρησιμοποιούνται συνήθως περιέχουν 3 έως 22% THC, ενώ οι τύποι μαριχουάνας(hemp) που χρησιμοποιούνται για παραγωγή υφασμάτων, σχοινιών, χαρτιού, κλπ περιέχουν λιγότερο από 1% THC, οπότε δεν μπορούν να χρησιμοποιηθούν ως ναρκωτικό. Μικρή σε περιεκτικότητα σε THC.

- Κιφ. Το κιφ είναι μια σκόνη, πλούσια σε τρίχωμα, που έχουν κοσκινιστεί από τα φύλλα και τα άνθη της κάνναβης και είτε καπνίζονται, είτε χρησιμοποιούνται ως συστατικό σε τρόφιμα. Μεσαία περιεκτικότητα σε THC.
- Χασίς. Χασίς είναι είτε συμπιεσμένη ρητίνη του φυτού της κάνναβης είτε συμπιεσμένο κιφ. Μεγάλη περιεκτικότητα σε THC.
- Βάμμα. Τα κανναβινοειδή μπορούν να αποσταχθούν σε ένα βάμμα από το φυτό της κάνναβης χρησιμοποιώντας αλκοόλες. Νόμιμα βάμματα για ιατρική χρήση είναι οι ναβιξιμόλες.
- Αιθέριο έλαιο. Το αιθέριο έλαιο κάνναβης είναι η απόσταξη των ελαίων από τα λουλούδια ή φύλλα της κάνναβης. Είναι πλούσιο σε κανναβινοειδή.
- Σπόροι κάνναβης. Οι σπόροι κάνναβης έχουν παρόμοια περιεκτικότητα σε πρωτεΐνη, με όλα τα αμινοξέα, σχεδόν όσο το κρέας, το γάλα, τα αυγά και η σόγια. Είναι επίσης πλούσια σε ωμέγα 3, βιταμίνες και μέταλλα. Κυκλοφορούν στην Αμερική, στην Ευρώπη και στην Ιαπωνία ως νόμιμο συστατικό σε τρόφιμα και ως superfood. Δεν είναι ψυχοδραστικοί, αλλά έχουν κάποια ιατρική αξία.
- Έλαιο σπόρων κάνναβης τύπου hemp. Το έλαιο αυτό είναι κατάλληλο για τηγάνισμα σε μεγαλύτερο σημείο τήξης από το ελαιόλαδο, με την ιδανική

ισορροπία ωμέγα 6 προς ωμεγα 3 λιπαρών οξέων που χρειάζεται ο οργανισμός.[2] Δεν είναι ψυχοδραστικό.

1.1.3 Ιστορικά

Η κάνναβη είναι φυτό το οποίο έχει χρησιμοποιηθεί από πάρα πολύ παλιά για θεραπευτικούς και ψυχαγωγικούς σκοπούς και οι πρώτες αναφορές της γίνονται σε κινεζικά κείμενα, το 8500 π.Χ.[3] Επίσης στοιχεία που υποδηλώνουν τη χρήση της πριν από περισσότερα από 5.000 χρόνια στη σημερινή Ρουμανία. Υπάρχει μόνο μια άμεση πηγή στοιχείων(Δ⁶-τετραύδροκανναβινόλη σε στάχτες) ότι η κάνναβη χρησιμοποιήθηκε για πρώτη φορά γύρω στο 400 π.Χ.[4] Οι φαρμακευτικές της ιδιότητες ωστόσο περιγράφονται για πρώτη φορά σε ένα περσικό κείμενο το 600 π.Χ, ενώ οι περιγραφές συνεχίζονται σε Ηρόδοτο, Πλούταρχο, Γαληνό, Διοσκουρίδη, Δημόκριτο. Στις Η.Π.Α, η κάνναβη χρησιμοποιήθηκε ευρέως ως φάρμακο κατά την διάρκεια του 19^{ου} και μέχρι τις αρχές του 20^{ου} αιώνα, που περιγράφεται πρώτη φορά στη Φαρμακοποιία των Ηνωμένων Πολιτειών το 1850.[1]

1.2 Ιατρική Χρήση

1.2.1 Περιληπτικές χρήσεις κάνναβης

Μια ανασκόπηση του 2002 από τον Φράνιο Γκροτενχέρμεν πάνω σε ιατρική βιβλιογραφία αναφέρει ότι η ιατρική χρήση της κάνναβης έχει δείξει θετικά αποτελέσματα στη θεραπεία κατά της ναυτίας, της έμεσης, του προεμμηνορροϊκού συνδρόμου, της μη-σκόπιμης απώλειας βάρους, της αϋπνίας και της απώλειας όρεξης από χημειοθεραπείες. Άλλα σχετικά καλάς επιβεβαιωμένα στοιχεία κάνουν λόγο για θεραπεία της σπαστικότητας σε άτομα με σκλήρυνση κατά πλάκας, του πόνου και ειδικότερα του νευρογενούς πόνου, των κινητικών δυσκολιών, του άσθματος και του γλαυκώματος[105]. Προκαταρκτικές ενδείξεις δείχνουν ότι φάρμακα με βάση την κάνναβη μπορεί να είναι χρήσιμα στη θεραπεία δυσλειτουργίας των επινεφριδίων, του συνδρόμου ευερέθιστου εντέρου, των ημικρανιών, της ινομυαλγίας και σχετικών παθήσεων.[106] Η ιατρική χρήση της κάνναβης επίσης φαίνεται ότι θεραπεύει συγκεκριμένα συμπτώματα παθήσεων όπως η σκλήρυνση κατά πλάκας[107] και οι τραυματισμοί του νωτιαίου μυελού[108][109], παρουσιάζοντας αντισπασμωδική και μυοχαλαρωτική δράση, καθώς αυξάνεται η όρεξη σε αυτούς τους ασθενείς.

Άλλες ιατρικές έρευνες αναφέρουν ότι η κάνναβη ή συγκεκριμένα κανναβινοειδή πιθανόν να χρησιμεύσουν στη θεραπεία της κατάχρησης του αλκοόλ[110], της αρθρίτιδας που προκαλείται από περίσσεια κολλαγόνου[111][112], του άσθματος[113], της αθηροσκλήρωσης, της διπολικής διαταραχής[114], του μετατραυματικού συνδρόμου[115], του καρκίνου του παχέος εντέρου[116], της αισθηριακής νευροπάθειας σχετιζόμενης με τον HIV, της δυστονίας[117], της επιληψίας[118], συγκεκριμένων παθήσεων του πεπτικού συστήματος[119], των

γλοιωμάτων(τύπος όγκου στον εγκέφαλο)[120], της ηπατίτιδας C[121], της νόσου του Χάντιγκτον, της λευχαιμίας[122], των όγκων του δέρματος[123], τα στελεχη του βακτηρίου *Staphylococcus aureus* που είναι ανθεκτικά στη μεθισιλίνη[115], της νόσου του Πάρκινσον[124], του κνησμού, της ψωρίασης[125], της δρεπανοκυτταρικής αναιμίας[126], της υπνικής άπνοιας[127] καθώς και της νευρικής ανορεξίας[128]. Ελεγχόμενη έρευνα στη θεραπεία του συνδρόμου Τουρέτ με ένα φάρμακο(Dronabinol) που περιέχει δραστική ουσία η οποία είναι συνθετικά ομόλογη με την Δ9-τετραϋδροκανναβινόλη, την κύρια ψυχοδραστική ουσία της κάνναβης, έδειξε ότι οι ασθενείς είχαν μείωση των συμπτωμάτων τους χωρίς ανεπιθύμητες ενέργειες[129,130]

1.2.2 Πειράματα με χρήση προϊόντων κάνναβης σε διάφορους ασθενείς

Πραγματοποιήθηκε μια συστηματική ανασκόπηση τυχαιοποιημένων ελεγχόμενων δοκιμών που εξέτασαν τα κανναβινοειδή στη θεραπεία του χρόνιου μη καρκινικού πόνου, συμπεριλαμβανόμενης της καπνικής κάνναβης, των στοματικών βλεννογόνων εκχυλισμάτων φαρμάκων με βάση την κάνναβη, της ναμπιλόνης, δροναβινόλης και ενός νέου αναλόγου THC[55]. Οι καταστάσεις του πόνου περιελάμβαναν νευροπαθητικό πόνο, ινομυαλγία, ρευματοειδή αρθρίτιδα και μικτό χρόνιο πόνο. Δεκαπέντε από τις δεκαοκτώ δοκιμές που περιλαμβάνονταν έδειξαν σημαντική αναλγητική δράση των κανναβινοειδών σε σύγκριση με το placebo. Η χρήση κανναβινοειδών ήταν γενικά ανεκτική, οι ανεπιθύμητες ενέργειες που συχνά αναφέρονται ήταν ήπιες έως μέτριες ως προς την σοβαρότητα. Τελικά, τα στοιχεία υποδηλώνουν ότι τα κανναβινοειδή είναι ασφαλή και μερικώς αποτελεσματικά στον νευροπαθητικό πόνο με προκαταρκτικά στοιχεία αποτελεσματικότητας στην ινομυαλγία και ρευματοειδή αρθρίτιδα.[55]

Ενώ δεν υπάρχουν αρκετά στοιχεία που να υποδεικνύουν τη συνηθισμένη χρήση φαρμακευτικής κάνναβης για την ανακούφιση της ναυτίας και του εμετού που σχετίζονται με τη χημειοθεραπεία από εθνικές ή διεθνείς εταιρίες καρκίνου, οι θεραπευτικοί παράγοντες που βασίζονται σε THC έχουν εγκριθεί για χρήση ως αντιεμετικό στις Ηνωμένες Πολιτείες. Μόλις πρόσφατα έχει αξιολογηθεί η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια των φαρμάκων με βάση την κάνναβη στη διαχείριση της ναυτίας και του εμετού λόγω χημειοθεραπείας. Σε μια ανασκόπηση 23 τυχαιοποιημένων, ελεγχόμενων δοκιμών, οι ασθενείς που έλαβαν προϊόντα με βάση την κάνναβη εμφάνισαν λιγότερη ναυτία και εμετό από τα άτομα που έλαβαν εικονικό φάρμακο(placebo)[56]. Το ποσοστό των ατόμων που εμφάνιζαν ναυτία και εμετό που έλαβαν προϊόντα με βάση την κάνναβη ήταν παρόμοιο με εκείνα που λάμβαναν συμβατικά αντιεμετικά. Τα άτομα που χρησιμοποιούσαν προϊόντα κάνναβης, παρουσίασαν ανεπιθύμητες ενέργειες, όπως ευφορία, ζάλη, νάρκωση και δυσφορία και εγκατέλειψαν τις μελέτες σε υψηλότερο ποσοστό λόγω δυσμενών επιπτώσεων σε σύγκριση με τους συμμετέχοντες που έλαβαν είτε placebo, είτε συμβατικά αντιεμετικά. Σε διασταυρούμενες δοκιμές στις οποίες οι ασθενείς έλαβαν προϊόντα κάνναβης και συμβατικά αντιεμετικά, οι ασθενείς προτιμούσαν τα φάρμακα με βάση την κάνναβη. Τα φάρμακα αυτά μπορεί να είναι χρήσιμα για τη θεραπεία της ναυτίας και του εμετού που προκαλούνται από χημειοθεραπεία και ανταποκρίνονται

ελάχιστα στα συμβατικά αντιεμετικά. Ωστόσο, οι δοκιμές παρήγαγαν αποδείξεις χαμηλής έως μέτριας ποιότητας και αντανακλούσαν παράγοντες χημειοθεραπείας και αντιεμετικά που ήταν διαθέσιμα τη δεκαετία του 1980 και του 1990.

Όσον αφορά τη διαχείριση των νευρολογικών διαταραχών, συμπεριλαμβανομένης της επιληψίας και της σκλήρυνσης κατά πλάκας, μια ανασκόπηση τεσσάρων κλινικών δοκιμών από την Cochrane που περιελάμβανε 48 επιληπτικούς ασθενείς που χρησιμοποιούσαν CBD ως συμπληρωματική θεραπεία σε άλλα αντιεπιληπτικά φάρμακα κατέληξε στο συμπέρασμα ότι δεν υπήρχαν σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες που σχετίζονται με τη χρήση CBD, αλλά ότι δεν μπορούν να εξαχθούν αξιόπιστα συμπεράσματα για την αποτελεσματικότητα και την ασφάλεια της θεραπείας από αυτά τα περιορισμένα στοιχεία[57]. Η Αμερικανική Ακαδημία Νευρολογίας(AAN) εξέδωσε μια περίληψη συστηματικών ανασκοπήσεων για κλινικούς γιατρούς που υποδεικνύει ότι το εκχύλισμα κάνναβης από το στόμα είναι αποτελεσματικό για την μείωση των βαθμών σπαστικότητας που αναφέρονται από τον ασθενή για τους κύριους πόνους ή τους επώδυνους σπασμούς όταν χρησιμοποιείται για σκλήρυνση κατά πλάκας[58]. Το THC είναι πιθανώς αποτελεσματικό για την μείωση των βαθμών σπαστικότητας που έχουν αναφέρει οι ασθενείς, αλλά η AAN διαπίστωσε ότι δεν είναι αποτελεσματικό για την μείωση των αντικειμενικών μετρών σπαστικότητας στις 15 εβδομάδες. Υπάρχουν περιορισμένα στοιχεία που υποστηρίζουν τη χρήση εκχυλισμάτων κάνναβης για τη θεραπεία της νόσου Huntington, δυσκινησίες που προκαλούνται από λεβοντόπα σε ασθενείς με τη νόσο Parkinson, ή μείωση του σοβαρού τικ στο σύνδρομο Tourette's.[58]

Σε ηλικιωμένους ασθενείς, τα ιατρικά κανναβινοειδή δεν έχουν δείξει αποτελεσματικότητα στη δυσκινησία, τη δύσπνοια και τη ναυτία και τον εμετό που προκαλούνται από την χημειοθεραπεία. Ορισμένα στοιχεία έχουν δείξει ότι το THC μπορεί να είναι χρήσιμο στη θεραπεία της ανορεξίας και των συμπτωμάτων συμπεριφοράς σε ασθενείς με άνοια. Οι πιο συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες που αναφέρθηκαν κατά τη διάρκεια της θεραπείας με κανναβινοειδή σε ηλικιωμένους ήταν συμπτώματα που μοιάζουν με καταστολή.[59]

1.2.3 Πρόσληψη καπνού κάνναβης και καρκίνος

Αρκετές μελέτες έδωσαν νέα συναρπαστικά αποτελέσματα στην αναζήτηση αντικαρκινικών θεραπειών χρησιμοποιώντας φάρμακα που σχετίζονται με κανναβινοειδή. Φυτικά προερχόμενα (THC), συνθετικά (HU210, WIN-55,212-2) και ενδογενή (2-AG, AEA) κανναβινοειδή ρυθμίζουν την ανάπτυξη του όγκου, την απόπτωση, τη μετανάστευση και τη νεοαγγειογένεση σε διάφορους τύπους καρκίνου (Bifulco & Di Marzo, 2002; Guzman et al., 2002). Ωστόσο, οι μελέτες που διεξήχθησαν για τη διερεύνηση των επιπτώσεων του καπνίσματος μαριχουάνας στην καρκινογένεση και την ανάπτυξη του όγκου παρήγαγαν αντιφατικά αποτελέσματα (Πίνακας 1): Η THC απέτυχε να προκαλέσει μεταλλαξιγένεση στη δοκιμή Ames (Hall & MacPhee, 2002) και σε δοκιμή δέρματος σε ποντίκια (Chan et al., 1996), ενώ ο καπνός κάνναβης ήταν μεταλλαξιγόνο in vitro (MacPhee, 1999; Marselos & Karamanakos, 1999). Η δοκιμή Ames είναι μια ευαίσθητη βιολογική μέθοδος για τη μέτρηση της δυνητικά καρκινογόνου επίδρασης των χημικών ουσιών σε μικροοργανισμούς, κύτταρα και καλλιέργειες ιστών. Αυτή η δοκιμή από μόνη της δεν καταδεικνύει τον κίνδυνο καρκίνου. Ωστόσο, η μεταλλαξιγόνο ισχύς που

αξιολογήθηκε με τη δοκιμή Ames συσχετίζεται με την καρκινογόνο ισχύ για χημικές ουσίες στα τρωκτικά. Αυτά τα αποτελέσματα δείχνουν ότι η THC δεν έχει καρκινογόνες ιδιότητες, τουλάχιστον ως καθαρισμένη ένωση. Επιπλέον, τα στοιχεία έδειξαν ότι το κάπνισμα παρασκευασμάτων κάνναβης προκάλεσε καρκίνο των αναπνευστικών και στοματικών οδών ή, τουλάχιστον, ενισχυμένες βλάβες που προκαλούνται από τον καπνό του καπνού. Διάφοροι μηχανισμοί έχουν εμπλακεί σε αυτές τις διαδικασίες: άμεση βλάβη του βρογχικού επιθηλίου που προκαλείται από THC ([Barsky et al., 1998](#)), επαγωγή και ρύθμιση του ενζύμου που μεταβολίζει την καρκινογόνο CYP1A1 ([Roth et al., 2001](#)), αλλοίωση της ισορροπίας μεταξύ αποπτωτικού και νεκρωτικού κυτταρικού θανάτου ([Sarafian et al., 2001](#)), αύξηση του κυτταρικού οξειδωτικού στρες ([Sarafian et al., 1999](#)), ανοσοκαταστολή με τη μεσολάβηση CB2 ([Srivastava et al., 1998](#); [Zhu et al., 2000](#)). Πρόσφατα, οι Hall et al. (2005) αναθεώρησε εκτενώς τα αποτελέσματα επιδημιολογικών μελετών που ανέφεραν ασυνεπή σχέση μεταξύ του καπνίσματος κάνναβης και του καρκίνου του πνεύμονα. Ο συγγραφέας τόνισε την ανάγκη μιας ομάδας ελέγχου περιπτώσεων μεγαλύτερη από αυτές που εξετάστηκαν προηγουμένως, εξαιρουμένων των συνοδών παραγόντων κινδύνου όπως η χρήση αλκοόλ ή ο καπνός του καπνού. Επιπλέον, το κάπνισμα κάνναβης και η ιατρική χρήση κανναβινοειδών έχουν λανθασθεί σε μεγάλο βαθμό στη δημόσια συζήτηση: το ψυχαγωγικό μακροχρόνιο κάπνισμα κάνναβης, που πιθανώς αλλά μέχρι σήμερα διαφορούμενο συνδέεται με τον καρκίνο του αναπνευστικού και του στόματος, δεν σχετίζεται μονομερώς με φαρμακευτικά κανναβινοειδή που μπορούν να αξιοποιηθούν για ιατρικούς σκοπούς.

Πίνακας 1 Πιθανή χρήση κανναβινοειδών στη θεραπεία του καρκίνου: στοιχεία υπέρ και κατά

Όγκος(τύπος κυττάρου)	Κανναβινοειδές(συγκέντρωση ή δόση)	Αντικαρκινική δράση	Επίδραση καρκίνου	Μηχανισμός δράσης	Βιβλιογραφικές αναφορές
Βρογχικό επιθήλιο	THC		+	Μοριακές ανωμαλίες και ιστοπαθολογικές αλλοιώσεις	Barsky et al. (1998)
Κυτταρική σειρά ηπατώματος ποντικού(Hep a)	THC(2-10μg/ml)		+	Επαγωγή του CYP1A1	Roth et al. (2001)
Κυτταρική σειρά καρκίνου του πνεύμονα(A5 49)	THC		+	Αναστολή της Fas-induced caspase-3	Sarafian et al. (2001)

Ενδοθηλιακή κυτταρική σειρά	THC(1.77 ή 3.95%)		+	Αυξημένη παραγωγή ROS	Sarafian et al. (1999)
Καρκίνωμα πνεύμονα Murine Lewis (3LL). καρκινώματα κυψελιδικών κυττάρων (L1C2)	THC (5–40 mg/kg)		+	In vivo, μειωμένη παραγωγή κυτοκινών και/ή μεσολαβούμενη από CB2 ανοσοκαταστολή	Zhu et al. (2000)
	CBD (≥ 5 $\mu\text{g/ml}$)		+		Srivastava et al. (1998)
Κυτταρικές σειρές ανθρώπινου καρκίνου του μαστού (MCF7; EFM-19)	AEA (2–10 μm) 2-AG (2–10 μm) HU210 (≥ 4 μm)	+		Αναστολή της διέγερσης που προκαλείται από το μιτογόνο της φάσης G0/G1-S	De Petrocellis et al. (1998)
	AEA (≥ 2 μm)	+			Melck et al. (2000)
	2-AG, HU210 (≥ 1 μm)				
Κυτταρικές σειρές ανθρώπινου καρκίνου του μαστού (MCF7:MDA-MB-231) Μαστικό καρκίνωμα ποντικού (4T1)	THC (≤ 5 μm)		+	Αυξημένη ανάπτυξη όγκου και μετάσταση: in vivo, μειωμένη αντικαρκινική ή ανοσοαπόκριση	McKallip et al. (2005)
Καρκινικά κύτταρα του προστάτη ανεξάρτητα από ανδρογόνα (PC3, DU145)	AEA, R-(+)-MET (≥ 2 μm)	+		Αναστολή του πολλαπλασιασμού που προκαλείται από μιτογόνο, αναστολή G1	Mimeault et al. (2003) Melck et al. (2000)
	THC (1 μm)	+		Απόπτωση	Ruiz et al. (1999)
Εξαρτώμενα από ανδρογόνα καρκινικά	AEA, R-(+)-MET (≥ 2 μm)	+		Αναστολή του πολλαπλασιασμού που	Mimeault et al. (2003)

κύτταρα του προστάτη (LNCaP)				προκαλείται από μιτογόνο, αναστολή G1	
	WIN-55,212-2 ($\geq 2.5 \mu\text{m}$)	+		Δόση και χρόνος που εξαρτάται από επαγωγή απόπτωσης: μειωμένη έκφραση AR και PSA	Sarfaraz et al. (2005)
	R-(+)-MET (0.1–0.2 μm)		+	Αυξημένος πολλαπλασιασμός και έκφραση AR	Sanchez et al. (2003)
Κυτταρική σειρά γλοιώματος αρουραίου (C6)	THC (1 μm)	+		Απόπτωση μέσω σύνθεσης ceramide de novo In vivo, παλινδρόμηση γλοιώματος που προέρχεται από C6	Galve-Roperh et al. (2000)
	JWH133, WIN-55,212-2 (0.1 μm)	+		Απόπτωση μέσω σύνθεσης ceramide de novo	Sanchez et al. (2001a, 2001b)
	WIN-55,212-2 (15 μm)	+		Απόπτωση μέσω ενεργοποίησης του καταρράκτη κασπάσης	Ellert-Miklaszewska et al. (2005)
Ανθρώπινο αστροκύτωμα (βαθμός IV)	JWH-133 (50 $\mu\text{g}/\text{die}$)	+		In vivo, ανέστειλε την ανάπτυξη όγκων που προκλήθηκε σε ποντίκια με ανεπάρκεια	Sanchez et al. (2001a, 2001b)
Πολύμορφη κυτταρική σειρά	THC (1 μm) WIN-55,212-2	+		Μειωμένος πολλαπλασιασμός και	McAllister et al. (2005)

ανθρώπινου γλοιοβλαστώματος (GBM)				αυξημένος κυτταρικός θάνατος	
K-ras μετασηματισμένα κύτταρα θυρεοειδούς FRTL-5 (KiMol)	Met-F-AEA (0.5 ng/kg/dose)	+		In vivo, ανέστειλε την ανάπτυξη όγκων που προκλήθηκε σε γυμνά ποντίκια	Bifulco et al. (2001)
Κύτταρα καρκινώματος δέρματος ποντικού (PDV-C57)	JWH-133, WIN-55,212-2 (1.58 μg)	+		In vivo, ανέστειλε την ανάπτυξη όγκων που προκλήθηκε σε γυμνά ποντίκια	Casanova et al. (2003)
Ενδοθηλιακά κύτταρα ανθρώπινης ομφαλικής φλέβας (HUVEC)	JWH-133 (25 nm)	+		Επαγωγή απόπτωσης, αναστολή της μετανάστευσης	Blazquez et al. (2003)
Καρκινικά κύτταρα του πνεύμονα (NCI-H292)	THC (0.1–0.3 μm)		+	Αυξημένος πολλαπλασιασμός	Hart et al. (2004)
Κυτταρική σειρά γλοιοβλαστώματος (U373-MG)					
Κυτταρική σειρά ανθρώπινου καρκίνου του μαστού (MDA-MB-231)	Met-F-AEA (10 μm 0.5 mg/kg/dose)	+		Αναστολή πρόσφυσης και μετανάστευσης	Grimaldi et al. (2006)
Κυτταρική σειρά καρκίνου του μαστού ποντικού (TSA-E1)	Met-F-AEA (10 μm 0.5 mg/kg/dose)			In vivo, μείωση του αριθμού και της διάστασης των μεταστατικών κόμβων	

1.2.4 Κανναβινοειδή και καρκίνος [133]

Τις τελευταίες δύο δεκαετίες, η έρευνα έχει αυξήσει δραματικά τις γνώσεις για τη βιολογία και τη φαρμακολογία των κανναβινοειδών. Στα θηλαστικά, ενώσεις με ιδιότητες παρόμοιες με τα ενεργά συστατικά του *Cannabis sativa*, τα αποκαλούμενα «ενδοκανναβινοειδή», έχει αποδειχθεί ότι διαμορφώνουν βασικές οδούς σηματοδότησης κυττάρων που εμπλέκονται στην ανάπτυξη, την εισβολή και τη μετάσταση των καρκινικών κυττάρων. Μέχρι σήμερα, τα κανναβινοειδή έχουν λάβει άδεια για κλινική χρήση ως παρηγορική θεραπεία της χημειοθεραπείας, αλλά αυξημένα στοιχεία έδειξαν άμεσες αντιπλαστικές δράσεις αγωνιστών κανναβινοειδών σε διάφορα κύτταρα όγκου *in vitro* και σε ζωικά μοντέλα.

Το ενδοκανναβινοειδές σύστημα, δηλαδή οι υποδοχείς κανναβινοειδών, οι ενδογενείς συνδέτες κανναβινοειδών και τα ένζυμα που μεταβολίζουν τα ενδοκανναβινοειδή, έχουν επιστήσει την προσοχή τα τελευταία 15 χρόνια. Η χρήση κανναβινοειδών στη θεραπεία των παρενεργειών χημειοθεραπείας του καρκίνου ήταν η πιο μελετημένη πιθανή θεραπευτική εφαρμογή. Οι ισχυρές παρενέργειες της χημειοθεραπείας μπορεί να είναι πολύ σοβαρές και ανυπόφορες: οι αναφερόμενες ευεργετικές επιδράσεις από τη χρήση κανναβινοειδών, σε ασθενείς με χημειοθεραπεία, είναι η μειωμένη επίπτωση και σοβαρότητα εμετού, διέγερση της όρεξης, βελτίωση της καχεξίας και αναστολή του πόνου. Η κύρια δραστική ουσία της μαριχουάνας, η Δ9-τετραϋδροκανναβινόλη (THC), έχει λάβει άδεια για κλινική χρήση ως παρηγορητική θεραπεία για καρκινοπαθείς, σε δύο σκευάσματα, τη δροναβινόλη και την ανάλογη ναβιλόνη. Επιπλέον, τα θηλαστικά παράγουν τουλάχιστον δύο ενδογενείς ενώσεις ανανδαμίδιο (AEA, N-αραχιδονυλο-αιθανολαμίνη) και 2-αραχιδονυλογλυκερόλη επιλεκτικά δρώντας στους ίδιους υποδοχείς με THC.

Το «ενδοκανναβινοειδές» σύστημα φαίνεται να εμπλέκεται σε έναν αυξανόμενο αριθμό αθηνειών και να υπόσχεται την ανάπτυξη νέων θεραπευτικών φαρμάκων χωρίς ψυχοδραστικές επιδράσεις που είναι ιδιόμορφες για την THC. Τα αυξανόμενα στοιχεία έδειξαν μια άμεση αντικαρκινική δράση των κανναβινοειδών αγωνιστών σε μια πληθώρα καρκινικών κυττάρων, συμπεριλαμβανομένου του μαστού, του εγκεφάλου, του δέρματος, του θυροειδούς, του προστάτη και του παχέος εντέρου. Αυτή η επίδραση οφειλόταν στην αναστολή της ανάπτυξης του όγκου με τη μεσολάβηση κυτταρικού κύκλου ή απόπτωσης, καθώς και στη μείωση της νεοαγγείωσης και των μεταστάσεων. Όταν αυτά τα ευρήματα θα υποστηριχθούν από *in vivo* μελέτες, εκτός από τη θεραπευτική τους επίπτωση, θα μπορούσαν να ανοίξουν νέα εικόνα για τους ενδογενείς μηχανισμούς καταστολής του όγκου.

1.2.5 Λειτουργία των ενδοκανναβινοειδών

Η ανακάλυψη μιας οικογένειας ενδογενών κανναβινοειδών, που ονομάζονται ενδοκανναβινοειδή [5, 9], έχουν εστιάσει μεγάλη προσοχή στα κανναβινοειδή τα τελευταία χρόνια. Δύο διαφορετικοί υποδοχείς κανναβινοειδών έχουν κλωνοποιηθεί

από ιστούς θηλαστικών; Ο υποδοχέας κανναβινοειδούς 1 (CB1), αρχικά ονομαζόμενος «κεντρικός» υποδοχέας [6] και CB2, επίσης εσφαλμένα γνωστός ως «περιφερειακός» υποδοχέας [7], και ένας αυξανόμενος αριθμός αναφορών και φαρμακολογικών στοιχείων υποδηλώνουν ότι τα ενδοκανναβινοειδή μπορεί επίσης να ασκήσουν τις βιολογικές τους επιδράσεις μέσω μη-CB1/CB2 υποδοχέων. [8, 10, 11]

Τόσο τα γονίδια CB1 όσο και τα CB2 κωδικοποιούν μια πρωτεΐνη επτά διαμεμβρανικών τομέων που ανήκει στην οικογένεια [7] των υποδοχέων που συνδέονται με την πρωτεΐνη Gai: η οδός μεταγωγής σήματος προς τα κάτω υποδοχείς κανναβινοειδών περιλαμβάνει αδελνική κυκλάση [12], πρωτεϊνική κινάση ενεργοποιημένη με μιτογόνο (MAPK) [13] και, στην περίπτωση CB1, κανάλια ιόντων [14]. Ενώ το CB1 εκφράζεται κατά προτίμηση στο κεντρικό νευρικό σύστημα [6], το CB2 έχει περιγραφεί ως η κυρίαρχη μορφή που εκφράζεται σε περιφερικά ανοσοκύτταρα. [7, 15]

Οι κεντρικές και οι περισσότερες από τις περιφερειακές επιδράσεις των κανναβινοειδών βασίζονται στην ενεργοποίηση του CB1. Αυτός ο υποδοχέας είναι ανιχνεύσιμος σε αρκετές περιοχές του εγκεφάλου, σε πολύ υψηλά επίπεδα στα βασικά γάγγλια, τον ιππόκαμπο, την παρεγκεφαλίδα και τον φλοιό, όπου μεσολαβεί στα κανναβινοειδή ψυχοδραστικά αποτελέσματα. Η έκφρασή του κατά την ανάπτυξη του εγκεφάλου είναι σημαντικά διαφορετική από εκείνη που παρατηρήθηκε στο στάδιο των ενηλίκων [16]. Οι υποδοχείς CB1 είναι επίσης παρόντες στους ακροδέκτες του περιφερικού νεύρου, καθώς και στους εξω-νευρικούς ιστούς όπως οι όρχεις, η μήτρα, το ενδοθήλιο των αγγείων, τα μάτια, ο σπλήνας, ο ειλεός και στα λιποκύτταρα [6, 7, 17, 18, 19, 20, 21]. Ο υποδοχέας CB2 πιστεύεται ότι εκφράζεται σε κύτταρα του ανοσοποιητικού και δεν σχετίζεται με κανναβινοειδή ψυχοδραστικά αποτελέσματα [17]. Το CB2 εκφράζεται κανονικά σε περιοχές εμπλουτισμένες με λεμφοκύτταρα Β όπως η περιθωριακή ζώνη της σπλήνας, ο φλοιός των λεμφαδένων, ο οζώδης στεφάνη των επιθεμάτων Peyer και οι ζώνες μανδύα των δευτερογενών ωοθυλακίων στις αμυγδαλές [7, 22, 15, 23]. Οι υποδοχείς CB2 βρέθηκαν σε κύτταρα μικρογλοίας [24, 25, 26], στο γλοιώμα και στα κύτταρα όγκου του δέρματος [27, 28]. Ο υποδοχέας CB2 εμπλέκεται στη διαφοροποίηση των κυττάρων Β και τη μετανάστευση των σπληνικών λεμφοκυττάρων, υποδηλώνοντας έναν ρόλο για αυτόν τον υποδοχέα στην ανοσοαπόκριση [15, 29]. Μια πρόσφατη μελέτη [30] έδειξε ότι το CB2 υπερεκφράστηκε σε πολλές κυτταρικές σειρές ανθρώπινης μυελογενούς λευχαιμίας. Είναι ενδιαφέρον ότι σε μοντέλα μυελογενούς λευχαιμίας που προκλήθηκαν από ρετροϊό, το γονίδιο CB2 εντοπίστηκε σε μια κοινή θέση ενσωμάτωσης του ιού, EVI1, υποδηλώνοντας ότι το CB2 θα μπορούσε να είναι ένα πρωτο-ογκογόνο που εμπλέκεται στον μετασχηματισμό [31]. Οι ενδογενείς συνδετήρες για τους κανναβινοειδείς υποδοχείς είναι μόρια λιπιδίων που περιέχουν πολυακόρεστα λιπαρά οξέα μακράς αλυσίδας, αμίδια, εστέρες και αιθέρες, με διαφορετική εκλεκτικότητα για τους δύο τύπους υποδοχέων [32, 33]. Τα πιο γνωστά ενδογενή κανναβιμιμικά είναι το AEA (που ονομάζεται επίσης Anandamide) και ένα άλλο παράγωγο αραχιδονικού, το 2-AG [5, 34, 9]. Επιπλέον, οι ενώσεις N-παλμιτοϋλεθανολαμίνης (PEA), N-ελαιοϋλεθανολαμίνης (OEA) και N-στεαροϋλεθανολαμίνης (SEA) που ονομάζονται «ενδοκανναβινοειδή» υπάρχουν στον

εγκέφαλο ανθρώπου, αρουραίου και ποντικού [35, 36] όπου μπορεί να εμποδίσουν την υποβάθμιση του ΑΕΑ ή του 2-AG και, κατά συνέπεια, να αυξήσουν τη δραστηριότητά τους [33]. Στο κεντρικό νευρικό σύστημα, τα ενδοκανναβινοειδή δρουν ως νευροδιαμορφωτές ή ανάδρομοι αγγελιοφόροι [37] που αναστέλλουν την απελευθέρωση διαφόρων νευροδιαβιβαστών [38]. στους περιφερειακούς και νευρικούς ιστούς, ρύθμισαν τις επιδράσεις των πρωτεϊνών και των πυρηνικών παραγόντων που εμπλέκονται στον πολλαπλασιασμό, τη διαφοροποίηση και την απόπτωση των κυττάρων, ως παρακρινικοί ή αυτοκρινικοί διαμεσολαβητές. Αυτά τα δεδομένα πρότειναν ότι τα ενδοκανναβινοειδή θα μπορούσαν να παίξουν ρόλο στον έλεγχο της μοίρας των κυττάρων [39].

Οι πιο συναρπαστικές μελέτες ανέφεραν την πιθανή χρήση κανναβινοειδών ως θεραπευτικών παραγόντων [40, 41]. Είναι πλέον αδιαμφισβήτητο ότι τα κανναβινοειδή είναι αποτελεσματικά ως αντιεμετικοί παράγοντες στον έμετο που προκαλείται από αντικαρκινικά φάρμακα [42] και αυξανόμενα στοιχεία υποδηλώνουν την αποτελεσματικότητα των κανναβινοειδών για τη θεραπεία διαφόρων ασθενειών όπως γλαύκωμα, σκλήρυνση κατά πλάκας, εγκεφαλικά τραύματα, καρδιαγγειακές διαταραχές , χρόνιες φλεγμονώδεις ασθένειες [33, 43, 44, 45, 46, 47]. Οι ελπίδες για αυτές τις πιθανές εφαρμογές ενθάρρυναν την ανάπτυξη νέων συνθετικών φαρμάκων που σχετίζονται με τα κανναβινοειδή, ικανά για πιο επιλεκτική ενεργοποίηση των υποδοχέων κανναβινοειδών. Οι κύριες ενώσεις και οι δράσεις τους συνοψίζονται στον [Πίνακα 2](#). Μέχρι σήμερα, αυτές οι ουσίες έχουν χρησιμοποιηθεί εκτενώς, τόσο in vitro όσο και in vivo, ως φαρμακολογικά εργαλεία για τη λήψη λεπτομερέστερης γνώσης της δράσης των κανναβινοειδών, προκειμένου να αξιολογηθεί η πιθανή κλινική χρήση τους. Υπάρχουν μικτές ενδείξεις για τις επιδράσεις των κανναβινοειδών στον καρκίνο: in vitro και in vivo μελέτες και κλινικά δεδομένα έδειξαν αντινεοπλασματική και πρωτοκολική δραστηριότητα, ανάλογα με τον τύπο του αγωνιστή, τους ιστούς στόχους, τον τρόπο χορήγησης, τις δόσεις και τη διάρκεια της θεραπείας.

Χημική Ένωση	Στόχος	Πιθανές θεραπευτικές εφαρμογές
CP-55,940	Μη εκλεκτικός αγωνιστής (CB1 = CB2)	Αναλγητικό, αντιεμετικό, διεγερτικό της όρεξης, αναστολέας ανάπτυξης όγκου, σκλήρυνση κατά πλάκας
WIN 55,212-2	Μη εκλεκτικός αγωνιστής (CB1 = CB2)	Αναλγητικό, αντιεμετικό, διεγερτικό της όρεξης, αναστολέας ανάπτυξης όγκου, σκλήρυνση κατά πλάκας
HU-210	Μη εκλεκτικός αγωνιστής (CB1 = CB2)	Αναλγητικό, σκλήρυνση κατά πλάκας, νευροπροστατευτικό
Δ ⁹ -THC	Μη εκλεκτικός αγωνιστής (CB1 > CB2)	Αναλγητικό, αντιεμετικό, διεγερτικό της όρεξης αναστολέας ανάπτυξης όγκου
Anandamide	Μη εκλεκτικός αγωνιστής (CB1 >> CB2)	Αναλγητικό, αντιεμετικό, διεγερτικό της όρεξης, αναστολέας ανάπτυξης όγκου
(R)-methanandamide	Μη εκλεκτικός αγωνιστής (CB1 >> CB2) μεταβολικά σταθερός	Αναλγητικό, αντιεμετικό, διεγερτικό της όρεξης, αναστολέας ανάπτυξης όγκου
2-AG	Μη εκλεκτικός αγωνιστής (CB1 > CB2)	Αναλγητικό, αντιεμετικό, διεγερτικό της όρεξης, αναστολέας ανάπτυξης όγκου
O-1269	Μερικός αγωνιστής CB1	-
Noladin αιθέρας	Επιλεκτικός αγωνιστής CB1	Αναστολέας ανάπτυξης όγκων (σε γλοιώμα, καρκίνωμα του δέρματος, λέμφωμα και λευχαιμία). σκλήρυνση κατά πλάκας ανοσολογικές ασθένειες περιφερική αναλγησία
AM-1241	Επιλεκτικοί αγωνιστές CB2	
HU-208	-	-
JWH-133	-	-
JWH-015	-	-
BML190	Μη εκλεκτικός αγωνιστής (CB2 >> CB1)	-

Πίνακας 2: Ιδιότητες φαρμάκων που σχετίζονται με κανναβινοειδή

1.2.6 Φάρμακα που παράγονται απ' ευθείας από το φυτό[51]

1) Sativex - Στοματικό εκνέφωμα το οποίο περιέχει CBD και THC, ουσίες οι οποίες εξήχθησαν από το φυτό Cannabis Sativa, για πολλαπλές

ενδείξεις

Φάρμακα που περιέχουν συνθετικές μορφές ουσιών που παράγονται από την κάνναβη

- 1) Dronabinol/Marinol, συνθετική THC σε κάψουλα, για πολλαπλές ενδείξεις
- 2) Dronabinol Metered Dose Inhaler (MDI)/Marinol aerosol, συνθετική THC σε στοματικό εκνέφωμα, για πολλαπλές ενδείξεις
- 3) Bedrocan, συνθετική THC, κυκλοφορεί μόνο στην Ολλανδία
- 4) Bediol, Bedica, Bedrobinol, συνθετική THC και CBD που κάθε διαφορετικές δόσεις αυτών είναι ένα φαρμακευτικό προϊόν με διαφορετικό όνομα, κυκλοφορεί μόνο στην Ολλανδία

Φάρμακα που περιέχουν συνθετικά κανναβινοειδή όμοια με αυτά που βρίσκονται στο φυτό της κάνναβης

- 1) Nabilone/Cesamet, για τη θεραπεία της ναυτίας στους καρκινοπαθείς που κάνουν θεραπεία
- 2) Dexanabinol, προστατεύει τα εγκεφαλικά κύτταρα από βλάβες έπειτα από εγχείρηση στην καρδιά
- 3) CT-3 (ajulemic acid), θεραπεία της σπαστικότητας και του νευροπαθητικού πόνου σε ασθενείς με σκλήρυνση κατά πλάκας
- 4) PRS-211,375/ Cannabinor, αναλγητικό-αντιφλεγμονώδες
- 5) HU 308, θεραπεία της υπέρτασης και αντιφλεγμονώδες
- 6) HU 331, θεραπεία της απώλειας μνήμης, της απώλειας βάρους, της απώλειας όρεξης, της καταστροφής των νευρικών κυττάρων, των όγκων και του πόνου.

1.3 Κόστος παραγωγής της κάνναβης

Τα τελευταία χρόνια, η κάνναβη έχει αυξήσει την ευαισθητοποίηση του κοινού σε πολλές χώρες παγκοσμίως για τις ιατρικές χρήσεις της.

Η ευρωπαϊκή αγορά κάνναβης έφτασε στο αποκορύφωμά της το 2018 με επενδύσεις 500 εκατομμυρίων ευρώ. Η Ελλάδα παρουσίασε τον Νόμο 4523/2018, που ρυθμίζει την παραγωγή και επεξεργασία ιατρικής κάνναβης. Ένα επιχειρηματικό σχέδιο

εκκίνησης καταρτίστηκε για ιατρική επιχείρηση κάνναβης που διαθέτει ένα θερμοκήπιο ενός εκταρίου για να εκτιμήσει το κόστος εκκίνησης και το κόστος καλλιέργειας και επεξεργασίας ιατρικής κάνναβης υπό συνθήκες θερμοκηπίου στην Ελλάδα. Τα αποτελέσματα της η παρούσα μελέτη αποκάλυψε ότι η επένδυση εκτιμήθηκε σε 4.960.044 €. Τα καθαρά κέρδη το πρώτο έτος ανήλθαν σε 3.584.621,70 €, ενώ τα ετήσια καθαρά κέρδη από το δεύτερο έως το δέκατο έτος ανήλθαν σε περίπου 7,07 δισεκατομμύριο. Η Καθαρή Παρούσα Αξία με αξία 45,425,241,24 € είναι θετική και το εσωτερικό ποσοστό απόδοσης (IRR) είναι 94,14%, που σημαίνει ότι η επένδυση μπορεί να χαρακτηριστεί ως κερδοφόρα. [131

Πίνακας 3: Διοργάνωση ολοκληρωμένης μονάδας παραγωγής ιατρικής κάνναβης σε ένα εκτάριο θερμοκηπίου

Περιγραφή Εμβαδόν γης (m ²)	Περιοχή καλλιέργειας(m ²)	Εγκαταστάσεις θερμοκηπίου(m ²)
<i>Εγκαταστάσεις θερμοκηπίου</i>		
Ζώνες βλάστησης	5.916	3.549,6
Ζώνες ανθοφορίας	8.875	5.325
Περιοχή μηχανικού εξοπλισμού	640	-
Μερικό Σύνολο	15.431	8.874,6
<i>Κτίριο Χώρων</i>		
Μητρικά φυτά – περιοχή κλωνοποίησης	800	700
Περιοχή εξυπηρέτησης	300	-
Περιοχή κοπής	50	-
Περιοχή ξήρανσης	60	-
Χώρο συσκευασίας	170	-
Χώρο αποθήκης	300	-
Μερικό Σύνολο	1.680	700
<i>Εξωτερικούς χώρους</i>		
Πλατφόρμα ηλιακής απολύμανσης	350	-
Χώρο αποθήκευσης ηλιακών υποστρωμάτων	280	-
Περιοχή φούρνων	60	-
Μερικό Σύνολο	690	-
<i>Άλλοι βοηθητικοί χώροι</i>		
Γραφεία, εστιατόρια και δωμάτια	1.100	-
Μερικό Σύνολο	1.100	-
Σύνολο	18.901	9.574,6

1.4 Νομιμοποίηση και χρήση κάνναβης σε πολιτείες

Παρά τα περιορισμένα κλινικά στοιχεία, ένας αριθμός ιατρικών καταστάσεων και συναφών συμπτωμάτων έχουν εγκριθεί από τους κρατικούς νομοθέτες ως κατάλληλες προϋποθέσεις για τη χρήση φαρμακευτικής κάνναβης. Ο παρακάτω πίνακας ([Πίνακας 4](#)) περιέχει μια περίληψη φαρμακευτικών ενδείξεων κάνναβης ανά κατάσταση, συμπεριλαμβανομένων επιλεγμένων καταστάσεων αθένειας και κατάλληλων εξουθενωτικών ιατρικών καταστάσεων ή συμπτωμάτων. Οι πιο συνηθισμένες συνθήκες ποθ γίνονται αποδεκτές από τα κράτη που επιτρέπουν τη φαρμακευτική κάνναβη σχετίζονται με την ακακούφιση των συμπτωμάτων του καρκίνου, του γλαυκώματος, του ιού της ανθρώπινης ανοσοανεπάρκειας/συνδρόμου επίκτητης ανοσοεπάρκειας. Συνολικά 28 πολιτείες επιτρέπουν ολοκληρωμένα δημόσια ιατρικά προγράμματα μαριχουάνας και κάνναβης. Η Εθνική Διάσκεψη της Νομοθεσίας της Πολιτείας χρησιμοποιεί τα ακόλουθα κριτήρια για να καθορίσει εάν ένα πρόγραμμα είναι περιεκτικό:

1. Προστασία από ποινικές κυρώσεις για χρήση μαριχουάνας για ιατρικό σκοπό.
2. Πρόσβαση στη μαριχουάνα μέσω οικιακής καλλιέργειας, ιατρείων ή κάποιου άλλου συστήματος που είναι πιθανό να υλοποιηθεί
3. Επιτρέπει μια ποικιλία στελεχών, συμπεριλαμβανομένων περισσότερων από εκείνων που χαρακτηρίζονται ως «χαμηλή THC»
4. Επιτρέπει είτε το κάπνισμα είτε την άτμιση κάποιου είδους προϊόντων μαριχουάνας, φυτικού υλικού ή εκχυλίσματος.

Πίνακας 4: Ενδείξεις φαρμακευτικής κάνναβης για χρήση από το κράτος

[<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5312634/table/t1-ptj4203180/?report=objectonly>]

1= Ο νόμος του κράτους καλύπτει επιπλέον οποιαδήποτε κατάσταση όπου η θεραπεία με φαρμακευτική κάνναβη θα ήταν επωφελής, σύμφωνα με τον γιατρό του ασθενούς

2= Ο νόμος του κράτους καλύπτει κάθε σοβαρή κατάσταση ανθεκτική σε άλλες ιατρικές θεραπείες

3= Πρόσθετοι περιορισμοί στη χρήση αυτής της ένδειξης υπάρχουν σε αυτήν την κατάσταση

4= Ο νόμος του κράτους απαιτεί από τους παρόχους να πιστοποιήσουν την ύπαρξη νόσου και συμπτώματος που πληροί τις προϋποθέσεις

HIV/AIDS= ιός ανθρώπινης ανοσοανεπάρκειας/ σύνδρομο επίκτητης ανοσοανεπάρκειας]

[48, 49, 50]

Select Medical Conditions and Diseases

	Alaska	Arizona	Arkansas	California	Colorado	Connecticut	Delaware	District of Columbia	Florida	Hawaii	Illinois	Maine	Maryland	Massachusetts	Michigan	Minnesota	Montana	Nevada	New Hampshire	New Jersey	New Mexico	New York	North Dakota	Ohio	Oregon	Pennsylvania	Rhode Island	Vermont	Washington
Alzheimer's disease		✓	✓	1			✓	1	1		✓	✓	2	1	✓				✓ 4			✓	✓				✓		
HIV/AIDS	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	2	✓	✓	✓	✓	✓	✓ 4	✓ 3	✓	✓ 3	✓	✓	✓	✓	✓	✓ 3	✓
Amiotrophic lateral sclerosis		✓	✓	1			✓	1	✓		✓	✓	2	✓	✓		✓		✓ 4	✓	✓	✓	✓	✓		✓			
Cancer	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	2	✓	✓	✓ 3	✓	✓	✓ 4	✓ 3	✓	✓ 3	✓	✓	✓	✓	✓	✓ 3	✓
Inflammatory bowel disease (e.g., Crohn's, ulcerative colitis)		✓	✓	1		✓		1	✓		✓	✓	2	✓	✓	✓	✓		✓ 4	✓	✓	✓	✓	✓		✓			✓ 3
Glaucoma	✓	✓	✓	✓	✓	✓		✓	✓	✓	✓	✓	2	✓	✓	✓	✓	✓	✓ 4	✓ 3	✓		✓	✓	✓	✓	✓		✓ 3
Multiple sclerosis				1		✓		1	✓		✓		2	✓			✓		✓ 4	✓	✓	✓		✓		✓		✓ 3	✓
Parkinson's disease				1		✓		1	✓				2	✓					✓ 4		✓	✓ 3		✓		✓			
Post-traumatic stress disorder		✓	✓	1		✓	✓	1	✓	✓	✓	✓	2	1	✓	✓	✓	✓				✓		✓	✓	✓	✓		✓

Debilitating Medical Conditions or Associated Symptoms

Cachexia, anorexia, or wasting syndrome	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	1	1	✓	✓	✓	✓ 2	1	✓		✓	✓	✓ 4	✓ 3	✓ 3		✓		✓		✓	✓ 3	✓ 3	
Severe or chronic pain	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓ 3	1	1	✓		✓ 3	✓ 2	1	✓		✓ 3	✓	✓ 3,4		✓ 3	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓ 3	✓ 3	✓ 3
Severe or chronic nausea	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓ 3	1	1	✓		✓	✓ 2	1	✓		✓	✓	✓ 4		✓ 3		✓		✓		✓	✓ 3	✓ 3	
Seizure disorders (e.g., epilepsy)	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓ 3	1	✓	✓		✓	✓ 2	1	✓	✓	✓	✓	✓ 4	✓ 3	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓ 3	✓ 3	
Skeletal muscle spasticity (e.g., multiple sclerosis)	✓	✓	✓	✓	✓	✓ 3	✓	✓	1	✓	✓	✓	✓ 2	1	✓	✓	✓	✓ 3	✓	✓ 4	✓ 3	✓	✓	✓	✓	✓	✓		✓ 3	

1.4.1 Το στίγμα της κάνναβης [132]

Η ψήφιση της Πρότασης 215 της Καλιφόρνιας ορίζει ότι οι ασθενείς μπορούν να χρησιμοποιούν μαριχουάνα για ιατρικούς λόγους, υπό την προϋπόθεση ότι συνιστάται από γιατρό. Ωστόσο, οι ασθενείς με ιατρική μαριχουάνα κινδυνεύουν να στιγματιστούν για αυτήν την πρακτική. Παραάτω θα δούμε τον τρόπο με τον οποίο οι ασθενείς με ιατρική μαριχουάνα αντιλαμβάνονται και επεξεργάζονται το στίγμα και πώς επηρεάζει τις αλληλεπιδράσεις και τις εμπειρίες τους με άλλους. Δεκαοκτώ ημιδομημένες συνεντεύξεις ασθενών με ιατρική μαριχουάνα πραγματοποιήθηκαν χρησιμοποιώντας έναν ημιδομημένο οδηγό συνέντευξης. Οι περισσότεροι ασθενείς παρέκαμψαν τους δικούς τους γιατρούς για να λάβουν σύσταση για χρήση φαρμακευτικής μαριχουάνας και χρησιμοποίησαν επίσης μια σειρά στρατηγικών για να δικαιολογήσουν τη χρήση ιατρικής μαριχουάνας στην οικογένεια, τους φίλους και τους συναδέλφους για να αποτρέψουν το πιθανό στίγμα. Ο στιγματισμός της ιατρικής μαριχουάνας έχει έτσι μια βαθιά επίδραση στον τρόπο με τον οποίο οι ασθενείς αναζητούν θεραπεία και στο αν αναζητούν καθόλου ιατρική θεραπεία μαριχουάνας.

Η πλειοψηφία των ερωτηθέντων ζούσε στην περιοχή του κόλπου του Σαν Φρανσίσκο, συμπεριλαμβανομένου του προσωπικού και των ιδιοκτητών από τρία ιατρεία που βρίσκονται στο Όκλαντ και στο Μπέρκλεϋ, Καλιφόρνια. Οι ηλικίες των ερωτηθέντων κυμαίνονταν από 19 έως 66 με διάμεση ηλικία 41. Από τους ερωτηθέντες, 13 (72%) ήταν άνδρες και 5 (28%) ήταν γυναίκες, σύμφωνα με τα ευρήματα του Reinerman και των συναδέλφων (2011) ότι τα τρία τέταρτα οι ασθενείς με ιατρική μαριχουάνα ήταν άνδρες. Δεν ζητήσαμε από τους ερωτηθέντες να αναφέρουν τη φυλετική/εθνική τους ταυτότητα ή την εργασιακή τους κατάσταση. Οι ασθενείς για τις οποίες οι ερωτηθέντες χρησιμοποίησαν ιατρική μαριχουάνα περιελάμβαναν πονοκεφάλους ημικρανίας, κατάθλιψη, επιδράσεις χημειοθεραπείας και ακτινοβολίας, χρόνια πόνο και άσθμα, με την πλειοψηφία να αναφέρει χρόνια και έντονο πόνο. Με δική τους παραδοχή, αυτά τα ζητήματα υγείας κυμαίνονταν από οξεία έως ήπια.

Το αποτέλεσμα ήταν ότι το στίγμα εμφανίστηκε ως ένα πρωταρχικό και επαναλαμβανόμενο ζήτημα, καθώς σχετίζονταν τόσο με τη διαδικασία του να γίνεις χρήστης ιατρικής μαριχουάνας, όσο και να παραμείνεις. Αυτό το στίγμα σήμαινε ότι οι ασθενείς έπρεπε να αποφασίσουν εάν και πότε θα αποκαλύψουν τη χρήση ιατρικής μαριχουάνας, εάν οι άλλοι γνώριζαν ήδη για τη χρήση ιατρικής μαριχουάνας και, τέλος, εάν άλλοι θα αποδέχονταν τη χρήση ιατρικής μαριχουάνας.

Σχεδόν κάθε ερωτώμενος αναγνώρισε το στερεότυπο ότι οι «ασθενείς» θεωρούνταν από πολλούς ως απλώς «χασικήδες» που επωφελήθηκαν από το νόμο. Αυτό ίσχυε για εκείνους που χρησιμοποιούσαν μαριχουάνα ως μέρος της θεραπείας για τον καρκίνο, καθώς και για εκείνους που τη χρησιμοποιούσαν για λιγότερο σοβαρές καταστάσεις υγείας. Ούτως ή άλλως, οι ασθενείς πρότειναν ότι είχαν σχεδόν πάντα στο μυαλό τους να ενημερώσουν τους ανθρώπους για την κατάσταση του «ασθενούς» τους.

Το στίγμα του να είσαι χρήστης ιατρικής μαριχουάνας ήταν αρκετά βαθύ που η πλειοψηφία των ερωτηθέντων δεν ρώτησαν ποτέ τον τακτικό γιατρό τους σχετικά με τη δυνατότητα χρήσης μαριχουάνας για τη θεραπεία της κατάστασης της υγείας τους,

αλλά αντίθετα ζήτησαν επιχειρηματικούς «συμβούλους ιατρικής κάνναβης» και «ιατρικές κλινικές κάνναβης». προκειμένου να λάβετε σύσταση γιατρού και έγκυρη ταυτότητα ασθενούς. Αυτή η μέθοδος, σύμφωνα με τους ασθενείς, φαινόταν ένας τρόπος να αποφευχθεί η πιθανή αμηχανία και το στίγμα με τον προσωπικό τους γιατρό.

Κεφάλαιο 2

2.1 Εφαρμογή Android

Μέρα με την μέρα η τεχνολογία προχωράει ολοένα και περισσότερο. Αυτό έχει ως αποτέλεσμα να γίνεται αναπόσπαστο κομμάτι στην ζωή μας. Ένας από τους τρόπους για να ενημερωθεί ο κόσμος είναι μέσα από την τεχνολογία και ο πιο άμεσος τρόπος είναι αυτός που βρίσκεται πιο κοντά τους, δηλαδή το κινητό τηλέφωνο. Η πλειοψηφία κάθε πληθυσμού κατέχει το λιγότερο από ένα smartphone. Έτσι με την δημιουργία μιας εφαρμογής συμβατή με smartphone ο καθένας θα μπορεί να διαβάσει και να ενημερωθεί μέσα από την εφαρμογή πάνω στο θέμα της φαρμακευτικής κάνναβης. Η εφαρμογή έχει φτιαχτεί με τέτοιο τρόπο που ο χρήστης δεν χρειάζεται να ψάξει για να διαβάσει και να ενημερωθεί, βρίσκονται όλα συγκεντρωμένα για αυτόν, αρκεί να χρησιμοποιήσει την εφαρμογή.

Πραγματοποιήθηκαν 18 ημιδομημένες συνεντεύξεις με χρήστες ιατρικής μαριχουάνας στην Καλιφόρνια το 2009. Οι πιθανοί ερωτηθέντες εντοπίστηκαν μέσω της συμμετοχής σε συνέδρια και συγκεντρώσεις ιατρικής μαριχουάνας, μέσω αναφορών από υποστηρικτές ιατρικής μαριχουάνα.

2.1.1 Android studio

Το Android Studio είναι ένα ολοκληρωμένο προγραμματιστικό περιβάλλον (IDE) για ανάπτυξη εφαρμογών στην πλατφόρμα Android. Ανακοινώθηκε στις 16 Μαΐου 2013 στο συνέδριο Google I/O από την Google Product Manager, Katherine Chou. Το Android Studio είναι διαθέσιμο ελεύθερα με την άδεια Apache License 2.0.

Το Android Studio ήταν διαθέσιμο σε πρώιμο στάδιο για προεπισκόπηση ξεκινώντας από την έκδοση 0.1 τον Μάιο του 2013, έπειτα ξεκίνησε το δοκιμαστικό στάδιο από την έκδοση 0.8 που βγήκε τον Ιούνιο του 2014. Η πρώτη σταθερή έκδοση βγήκε το Δεκέμβριο του 2014, με την έκδοση 1.0.

Βασισμένο στο λογισμικό της JetBrains' IntelliJ IDEA, το Android Studio σχεδιάστηκε αποκλειστικά για προγραμματισμό Android. Είναι διαθέσιμο για Windows, Mac OS X και Linux, και αντικατέστησε τα Eclipse Android Development Tools (ADT) ως το κύριο IDE της Google για ανάπτυξη εφαρμογών Android.

2.1.2 Kotlin

Η Kotlin είναι μια αντικειμενοστρεφής γλώσσα προγραμματισμού που σχεδιάστηκε από την ομάδα JetBrains.

Η γλώσσα Kotlin τρέχει πάνω στην Εικονική Μηχανή της Java (JVM). Έχει επηρεαστεί από τις γλώσσες Java, Scala, C#, Groovy, είναι συμβατή με την Java TM και Android TM, έχει σχεδιαστεί για να τρέχει σαν εγγενής κώδικας στα iOS και macOS.

Απο τον Φεβρουάριο του 2012 η Kotlin αναπτύσσεται ως γλώσσα ανοικτού κώδικα. Η πρώτη επίσημη έκδοση 1.0 δημοσιεύτηκε τον Φεβρουάριο του 2016. Τον Μάιο του 2017 η Google ανακοίνωσε ότι η Kotlin θα είναι επίσημη γλώσσα του Android.

Η Kotlin αξιοποιεί τις υπάρχουσες βιβλιοθήκες για την Εικονική Μηχανή της Java (JVM), για Android και web browser. Ένα πρόγραμμα Kotlin μπορεί να αναπτυχθεί σε ολοκληρωμένο περιβάλλον ανάπτυξης IntelliJ IDEA, Android Studio, Eclipse, NetBeans, Visual Studio Code.

Ο κώδικας Kotlin μπορεί να περιέχει κώδικα Java και ο κώδικας Java να περιέχει Kotlin. Ο κώδικας Java μετατρέπεται σε κώδικα Kotlin.

2.1.3 Γιατί Kotlin αντί για Java;

Κάποια από τα προβλήματα της Java που καλύπτει η Kotlin:

- **NullSafety: The Billion Dollar Mistake** είναι το όνομα που αποδίδεται στον κίνδυνο μηδενικών αναφορών στον κώδικα. Το σύστημα τύπου Kotlin στοχεύει στηξν εξάλειψη του κινδύνου αυτών των μηδενικών αναφορών. Αυτή ήταν μια από τις πιο κοινές παγίδες στην Java- και σε πολλές άλλες γλώσσες προγραμματισμού επίσης.
- **Δεν υπάρχουν πλέον ακατέργαστοι τύποι:** Η Kotlin έχει σχεδιαστεί με γνώμονα τη διαλειτουργικότητα της Java. Έτσι, τώρα, ο υπάρχων κώδικας java μπορεί να κληθεί από τη Kotlin με αποτελεσματικό τρόπο. Αυτό επιτρέπει την κλήση κώδικα Java από την Kotlin. Εναλλακτικά, ο κώδικας Kotlin μπορεί να χρησιμοποιηθεί στην Java εύκολα.
- **Invariant Arrays:** Οι βασικοί τύποι που χρησιμοποιούνται στη Kotlin είναι αριθμοί, οι πίνακες, οι χαρακτήρες και οι συμβολοσειρές. Σε αντίθεση με τη Java, οι πίνακες είναι αμετάβλητοι, πράγμα που σημαίνει ότι η Kotlin δεν επιτρέπει σε έναν χρήστη να αντιστοιχίσει έναν πίνακα <String> σε έναν πίνακα <Any>. Αυτό αποτρέπει μια πιθανή αποτυχία χρόνου εκτέλεσης, η οποία είναι ένα από τα ζητήματα που αντιμετωπίζει η Java.
- **Τύποι συνάρτησης:** Στη Kotlin, μια έκφραση lambda ή μια ανώνυμη συνάρτηση μπορεί να έχει πρόσβαση στις μεταβλητές που δηλώνονται στο εξωτερικό πεδίο. Αυτό είναι αντίθετο με τις μετατροπές SAM της Java, η kotlin έχει σωστούς τύπους λειτουργιών.
- **Ποικιλία τοποθεσιών χρήσης:** Οι Wildcard Types είναι ένα από τα πιο δύσκολα μέρη του συστήματος τύπου Java. Αυτό το ζήτημα δεν παρουσιάζεται στη Kotlin-καθώς δεν έχει Wildcard Types, απλώς Type Projections και αποκλίσεις τοποθεσιών δήλωσης.

- Εξαιρέσεις : Η Kotlin δεν έχει επιλεγμένες εξαιρέσεις, καθώς όλες οι κατηγορίες εξαιρέσεων σε αυτήν τη γλώσσα είναι απόγονοι της κλάσης Throwable. Και κάθε εξαίρεση έχει ένα μήνυμα, ίχνος στοίβας και μια προαιρετική αιτία.

Επιπλέον εργαλεία της Kotlin:

- Smart Casts: Η εργασία με τους μικτούς τύπους απαιτεί να γνωρίζετε τον τύπο ενός αντικειμένου κατά την εκτέλεση, προκειμένου να μεταφέρετε με ασφάλεια το αντικείμενο στον επιθυμητό τύπο - και, επιπλέον, να καλέσετε μεθόδους ή να αποκτήσετε πρόσβαση σε ιδιότητες σε αυτό. Για τη μετάδοση κλάσης στην Java, πρώτα ελέγχουμε τον τύπο της μεταβλητής χρησιμοποιώντας την παρουσία του τελεστή και στη συνέχεια τη μεταδίδουμε στον τύπο -στόχο.
Ενώ στη Kotlin, όταν εκτελούμε έναν έλεγχο για '!is' ή 'is' για μια μεταβλητή, ο μεταγλωττιστής παρακολουθεί αυτές τις πληροφορίες και θα μεταφέρει αυτόματα τη μεταβλητή στον τύπο προορισμού όπου '!is' και 'is' για να τσεκάρει αν αληθεύει.
- Singletons: Κάποια στιγμή, ένας χρήστης πρέπει να δημιουργήσει ένα αντικείμενο μικρής τροποποίησης κάποιας κλάσης, χωρίς όμως να δηλώσει ρητά μια νέα υποκατηγορία γι' αυτό. Η Java χειρίζεται αυτήν την περίπτωση με ανώνυμες εσωτερικές τάξεις, αλλά η Kotlin γενικεύει την ίδια έννοια χρησιμοποιώντας εκφράσεις αντικειμένων και δηλώσεις. Ακριβώς όπως οι ανώνυμες εσωτερικές κλάσεις στην Java, ο κώδικας στις εκφράσεις αντικειμένων μπορεί να έχει πρόσβαση σε μεταβλητές από το πεδίο που περικλείει. Αλλά στη Kotlin, αυτό δεν περιορίζεται στις τελικές μεταβλητές όπως στην Java.
- Κλάσεις δεδομένων: Όλος ο σκοπός της δημιουργίας κλάσεων είναι η διατήρηση δεδομένων και σε ορισμένες κλάσεις - η τυπική λειτουργικότητα με τις λειτουργίες χρησιμότητας μπορεί να προέρχεται μηχανικά από αυτά τα δεδομένα. Αυτό είναι γνωστό ως Data Class στη Kotlin. Αυτές οι κλάσεις περιέχουν γενικά κάποιο παλιό κώδικα boilerplate με τη μορφή toString (), hashCode (), equals (), ρυθμιστών και παραλαβών.
Βασικά, οι κλάσεις δεδομένων της Kotlin είναι σαν κανονικές τάξεις αλλά με κάποια πρόσθετη λειτουργικότητα.

2.1.4 Android SDK

Η ανάπτυξη λογισμικού Android είναι η διαδικασία με την οποία δημιουργούνται νέες εφαρμογές για συσκευές που εκτελούν το λειτουργικό σύστημα Android. Η Google αναφέρει ότι οι εφαρμογές Android μπορούν να γραφτούν χρησιμοποιώντας γλώσσες Kotlin, Java και C++ χρησιμοποιώντας το kit ανάπτυξης λογισμικού Android SDK, ενώ είναι δυνατή και η χρήση άλλων γλωσσών. Όλες οι γλώσσες εκτός JVM, όπως Go, JavaScript, C, C++ ή Assembly "γλώσσα μηχανής", χρειάζονται τη βοήθεια του κώδικα γλώσσας JVM, που μπορεί να παρέχεται από εργαλεία, πιθανόν με περιορισμένη υποστήριξη API. Ορισμένες γλώσσες προγραμματισμού και εργαλεία επιτρέπουν την υποστήριξη εφαρμογών μεταξύ

πλατφόρμων (δηλαδή για το Android και το IOS). Τα εργαλεία, τα αναπτυξιακά περιβάλλοντα και η υποστήριξη γλωσσών από τρίτους συνέχισαν να εξελίσσονται και να επεκτείνονται από τότε που κυκλοφόρησε το αρχικό SDK το 2008. Επιπλέον, με μεγάλες επιχειρηματικές οντότητες όπως η Walmart και η Amazon, που ενδιαφέρονται να ασχοληθούν και να πουλήσουν μέσω κινητών τηλεφώνων, η ανάπτυξη εφαρμογών κινητής τηλεφωνίας αποτελεί μάρτυρα ενός μετασχηματισμού. Ο επίσημος μηχανισμός διανομής εφαρμογών Android στους τελικούς χρήστες είναι το Google Play. Επιτρέπει επίσης τη σταδιακή απελευθέρωση εφαρμογών, καθώς και τη διανομή εκδόσεων εφαρμογών πριν από την έκδοση σε δοκιμαστικές

2.1.5 JSON

Στην πληροφορική, JavaScript Object Notation ή JSON είναι ένα ανοικτό μορφότυπο το οποίο χρησιμοποιεί κείμενο, που μπορεί να διαβαστεί από τον άνθρωπο, για τη μετάδοση αντικειμένων δεδομένων που αποτελούνται από ζεύγη χαρακτηριστικών-τιμών και τύπου δεδομένων συστοιχιών (ή οποιασδήποτε άλλης σειριοποίησιμης τιμής). Πρόκειται για ένα πολύ κοινό μορφότυπο δεδομένων που χρησιμοποιείται για την ασύγχρονη επικοινωνία περιήγηση-διακομιστή, συμπεριλαμβανομένης της αντικατάστασης για XML σε μερικά συστήματα τύπου AJAX

REST API: γνωστό και ως RESTful (REpresentational State Transfer) API (Application Programming Interface) είναι μια διεπαφή προγραμματισμού εφαρμογών που συμμορφώνεται με τους περιορισμούς του αρχιτεκτονικού στυλ REST και επιτρέπει την αλληλεπίδραση με τις υπηρεσίες ιστού RESTful. Στην προκειμένη περίπτωση το API μας συλλέγει νέα και άρθρα από χιλιάδες πηγές στο διαδίκτυο και τις παραδίδει μέσα σε δευτερόλεπτα σε ελαφριά, προγραμματιστικά χρησιμοποιήσιμη JSON μορφή.

```

package com.example.medappnews.models

import androidx.room.Entity
import androidx.room.PrimaryKey
import com.google.gson.annotations.SerializedName
import java.io.Serializable

@Entity(
    tableName = "articles"
)
data class Data(
    @PrimaryKey(autoGenerate = true)
    var id: Int? = null,
    val author: String?,
    val category: String?,
    val country: String?,
    val description: String?,
    val image: String?,
    val language: String?,
    @SerializedName(value = "published_at")
    val publishedAt: String?,
    val source: String?,
    val title: String?,
    val url: String?
) : Serializable

```

Εικόνα 1:Json to kotlin

Σε αυτό το screenshot κώδικα φαίνονται οι μεταβλητές που είναι δηλωμένες στον κώδικα json μεταφρασμένες σε kotlin. Με την εντολή “Entity” ορίζω το όνομα του πίνακα στην βάση δεδομένων μου. Ορίζω το κύριο κλειδί κάθε αντικειμένου στην βάση έναν ακέραιο με όνομα “id” με την εντολή “PrimaryKey” και θέτω true την αυτόματη δημιουργία τιμής για το κλειδί κάθε αντικειμένου. Με την εντολή “SerializedName” δίνω στην kotlin να καταλάβει ποία μεταβλητή αντιστοιχεί στον κώδικα json. Για παράδειγμα, στην παραπάνω εικόνα η μεταβλητή publishedAt είναι μεταφρασμένη σε kotlin, όμως στην json είναι δηλωμένη ως published_at. Έτσι με την εντολή serializedName κάνω μια διόρθωση στην μετάφραση που έγινε από το plugin του android studio, json to kotlin.

2.1.6 Android View

Το View είναι το βασικό δομικό στοιχείο του UI (User Interface) στο Android. Η προβολή αναφέρεται στο android. Μπορεί να είναι μια εικόνα, ένα κομμάτι κειμένου, ένα κουμπί ή οτιδήποτε μπορεί να εμφανίσει μια εφαρμογή Android. Το ορθογώνιο εδώ είναι στην πραγματικότητα αόρατο, αλλά κάθε όψη έχει σχήμα ορθογωνίου.

Κάποια από τα views που χρησιμοποιούνται στην εφαρμογή:

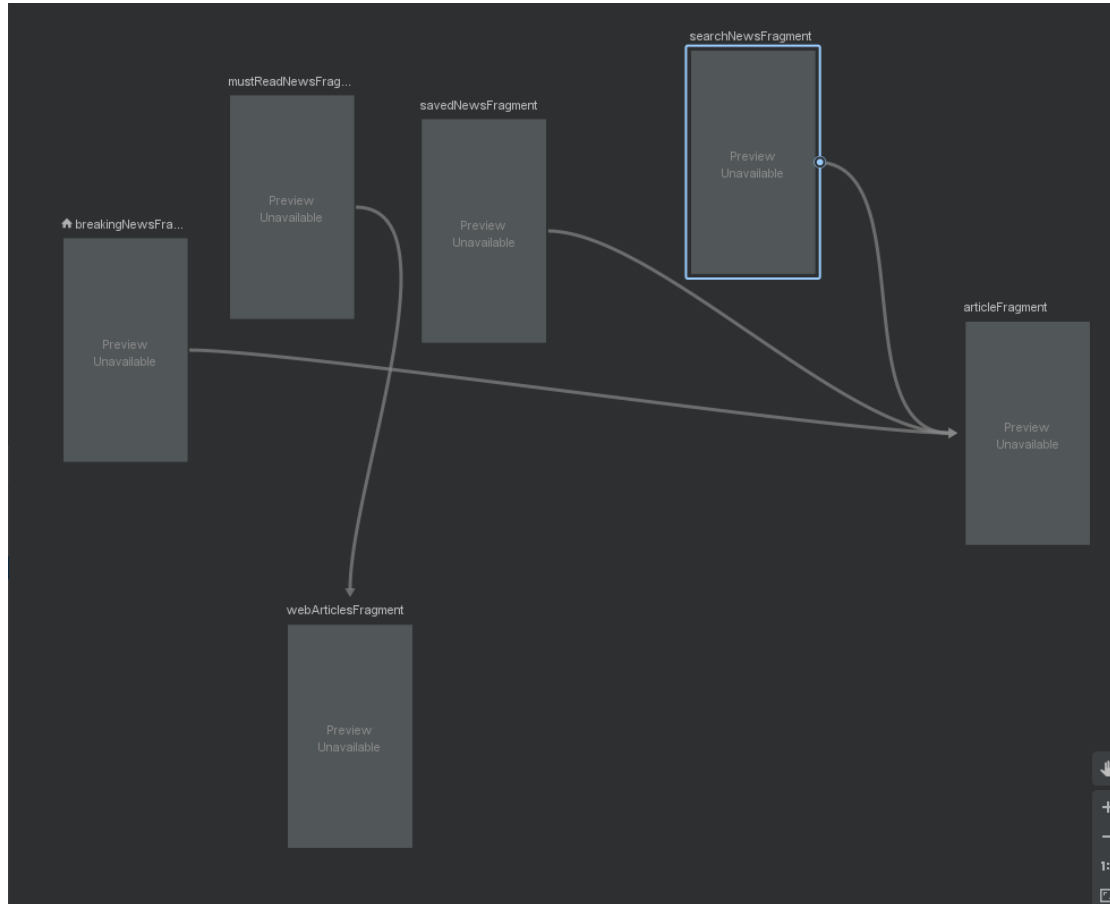
- **RecyclerView:** διευκολύνει την αποτελεσματική προβολή μεγάλων συνόλων δεδομένων. Παρέχουμε τα δεδομένα και ορίζουμε την εμφάνιση κάθε στοιχείου και η βιβλιοθήκη RecyclerView δημιουργεί δυναμικά τα στοιχεία όταν χρειάζονται. Όπως υποδηλώνει το όνομα, το RecyclerView ανακυκλώνει αυτά τα μεμονωμένα στοιχεία. Όταν ένα στοιχείο μετακινείται εκτός οθόνης, το RecyclerView δεν καταστρέφει την προβολή του. Αντ' αυτού, το RecyclerView επαναχρησιμοποιεί την προβολή για νέα στοιχεία που έχουν γίνει scroll στην οθόνη. Αυτή η επαναχρησιμοποίηση βελτιώνει σημαντικά την απόδοση, βελτιώνοντας την απόκριση της εφαρμογής μας και μειώνοντας την κατανάλωση ενέργειας.
- **WebView:** είναι ένα εργαλείο στο λογισμικό Android που μας επιτρέπει την εμφάνιση περιεχομένου από τον ιστό απευθείας μέσα στην εφαρμογή.
- **Button:** είναι στοιχείο GUI που είναι ευαίσθητα σε πατήματα κλικ από τον χρήστη. Όταν ο χρήστης κάνει κλικ στο κουμπί σε μια εφαρμογή Android, η εφαρμογή μπορεί να απαντήσει στο κλικ.
- **EditText:** είναι ένα τυπικό γραφικό στοιχείο εισόδου. Είναι μια επικάλυψη πάνω από το TextView που διαμορφώνεται ως επεξεργάσιμο. Το EditText είναι μια υποκατηγορία του TextView με λειτουργίες επεξεργασίας κειμένου. Συχνά χρησιμοποιούμε το EditText στις εφαρμογές μας για να παρέχουμε ένα πεδίο εισαγωγής ή κειμένου, ειδικά σε φόρμες.
- **TextView:** Στο Android, το TextView είναι ένα στοιχείο ελέγχου διεπαφής χρήστη που χρησιμοποιείται για τη ρύθμιση και την εμφάνιση του κειμένου στον χρήστη με βάση τις απαιτήσεις μας. Το στοιχείο ελέγχου TextView θα λειτουργεί σαν στοιχείο ελέγχου ετικέτας και δεν θα επιτρέπει στους χρήστες να επεξεργάζονται το κείμενο.
- **ImageView:** Η κλάση ImageView χρησιμοποιείται για την εμφάνιση οποιουδήποτε είδους πόρου εικόνας στην εφαρμογή Android είτε μπορεί να είναι γραφικά Android

Fragments: Σύμφωνα με την τεκμηρίωση του Android, ένα Fragment είναι μέρος της διεπαφής χρήστη εφαρμογών που συνδέεται με μια δραστηριότητα. Τα Fragments έχουν τον κύκλο ζωής τους και τις διατάξεις ή τα στοιχεία του περιβάλλοντος χρήστη. Τα Fragments συμβάλλουν στον εμπλουτισμό του σχεδιασμού διεπαφής χρήστη, τη μεταφορά δεδομένων μεταξύ διαφορετικών οθονών και την προσαρμογή σε διαφορετικές διαμορφώσεις συσκευών.

Firebase: Το Firebase είναι μια πλατφόρμα για κινητά που σας βοηθά να αναπτύξετε γρήγορα εφαρμογές υψηλής ποιότητας, να αυξήσετε τη βάση χρηστών σας και να κερδίσετε περισσότερα χρήματα. Το Firebase αποτελείται από συμπληρωματικές λειτουργίες που μπορείτε να συνδυάσετε και να ταιριάξετε ανάλογα με τις ανάγκες σας, με τον πυρήνα του Google Analytics για Firebase. Αυτή μας βοηθάει να κοινοποιήσουμε δεδομένα σε πολλαπλές εφαρμογές.

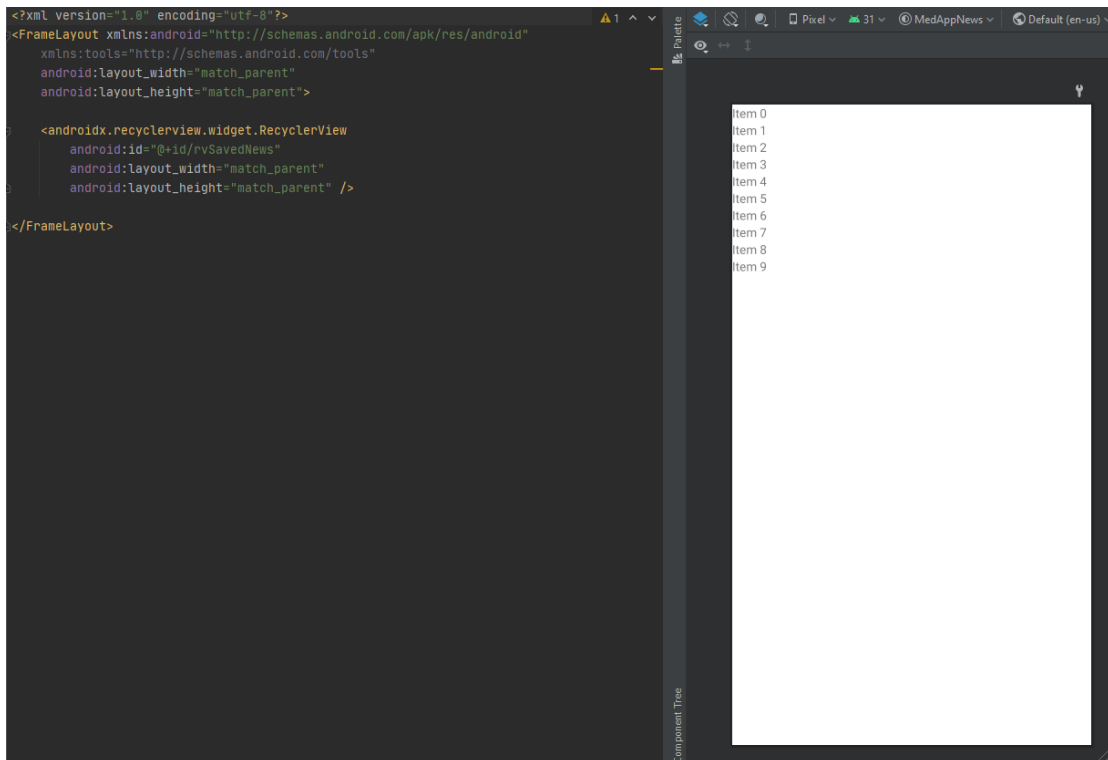
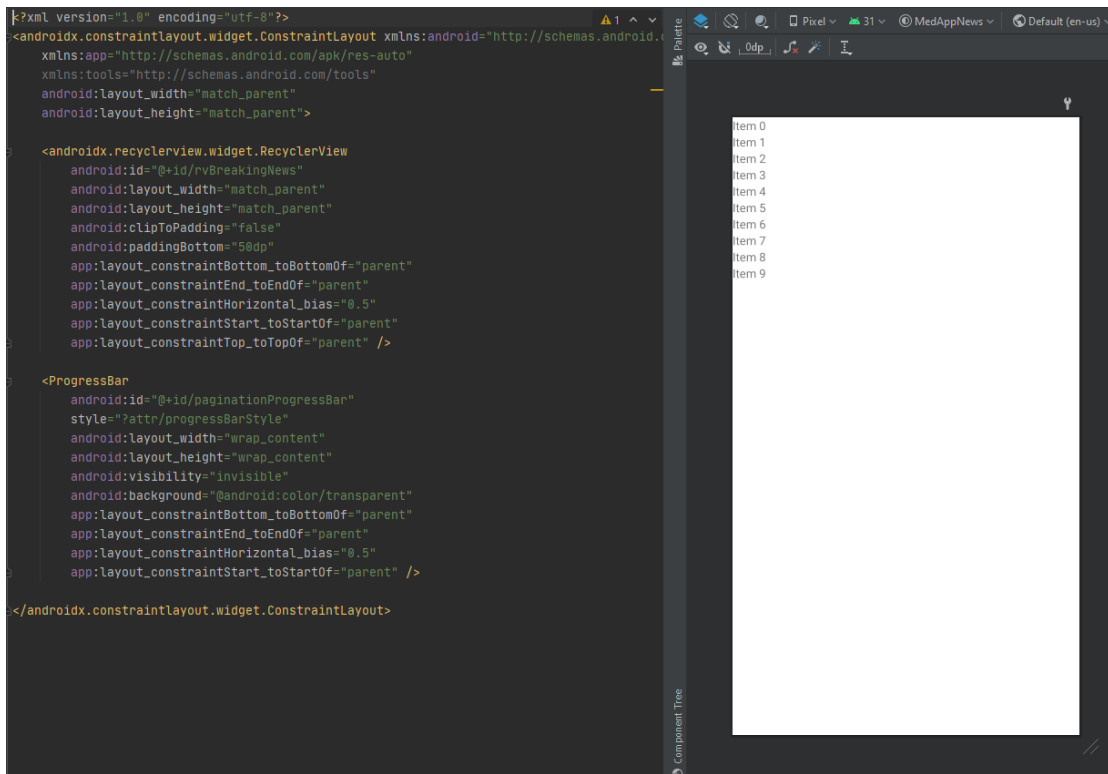
2.2 Σχεδιασμός της εφαρμογής

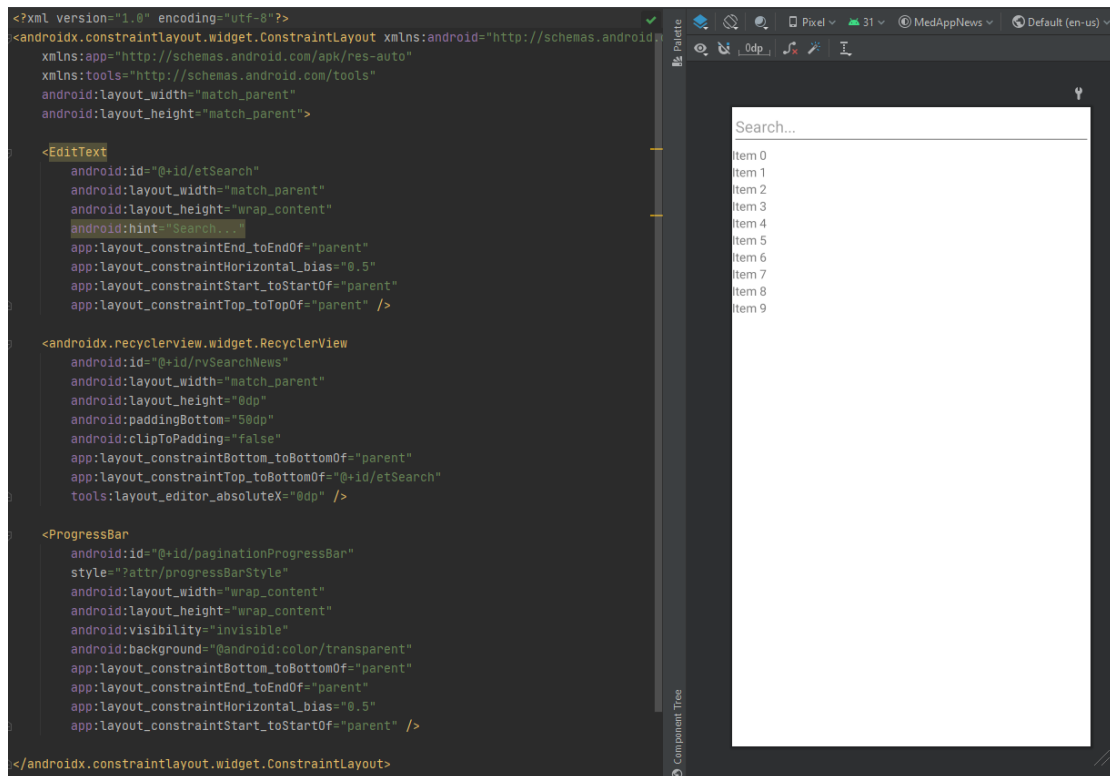
Η εφαρμογή βασίζεται σε Fragments και με την χρήση Navigation, μας διευκολύνει στην πλοήγηση μέσα στην εφαρμογή.



Εικόνα 2:Navigation Fragments

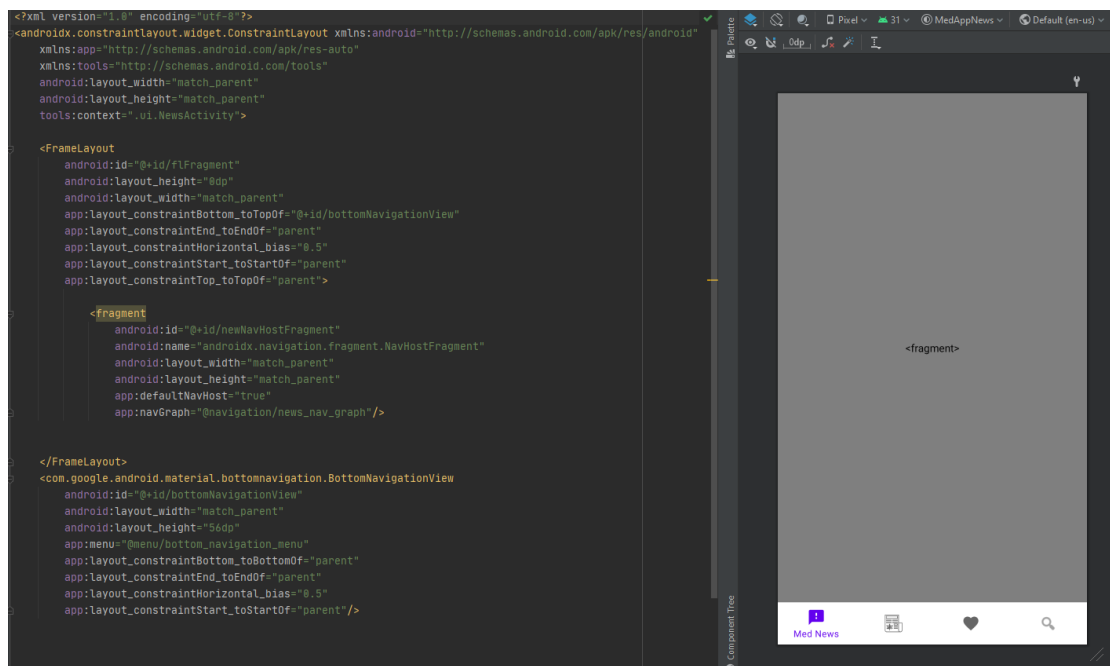
Με αυτό τον τρόπο έχουμε συνδέσει τα τρία Fragments (BreakingNews, SavedNews, SearchNews) του σχετίζονται με το API μας, να επικοινωνούν με το Fragment που «ανοίγει» τα άρθρα για ανάγνωση. Επίσης έχουμε το Fragment MustReadNews να συνδέεται επίσης με ένα άλλο Fragment που επίσης χρησιμεύει για την ανάγνωση των άρθρων.





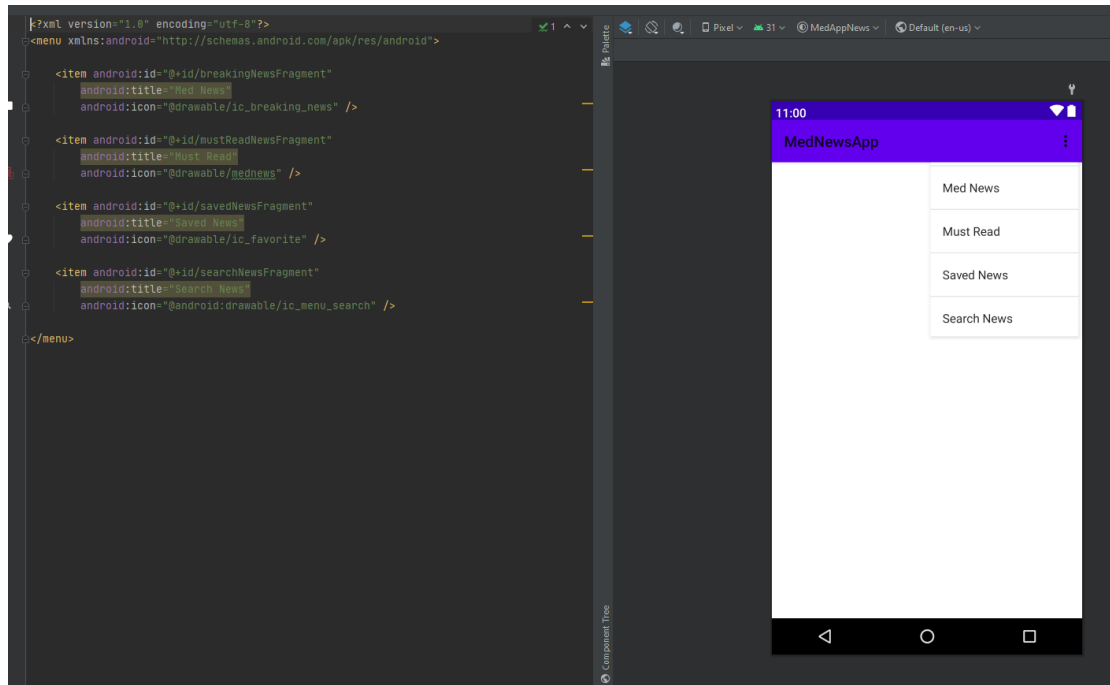
Εικόνα 3: Activities xml

Όπως μπορούμε να διακρίνουμε στα τρία αρχεία xml που απεικονίζεται ο κώδικας για την σχεδίαση κάθε Fragment. Και στις τρεις εικόνες διακρίνουμε ένα RecyclerView και ένα ProgressBar. Το ProgressBar έχει σκοπό να «κρατήσει» χώρο για να τοποθετηθεί το menu, από όπου θα μας δίνεται η δυνατότητα να αλλάζουμε τα Activities.



Εικόνα 4:Main Activity

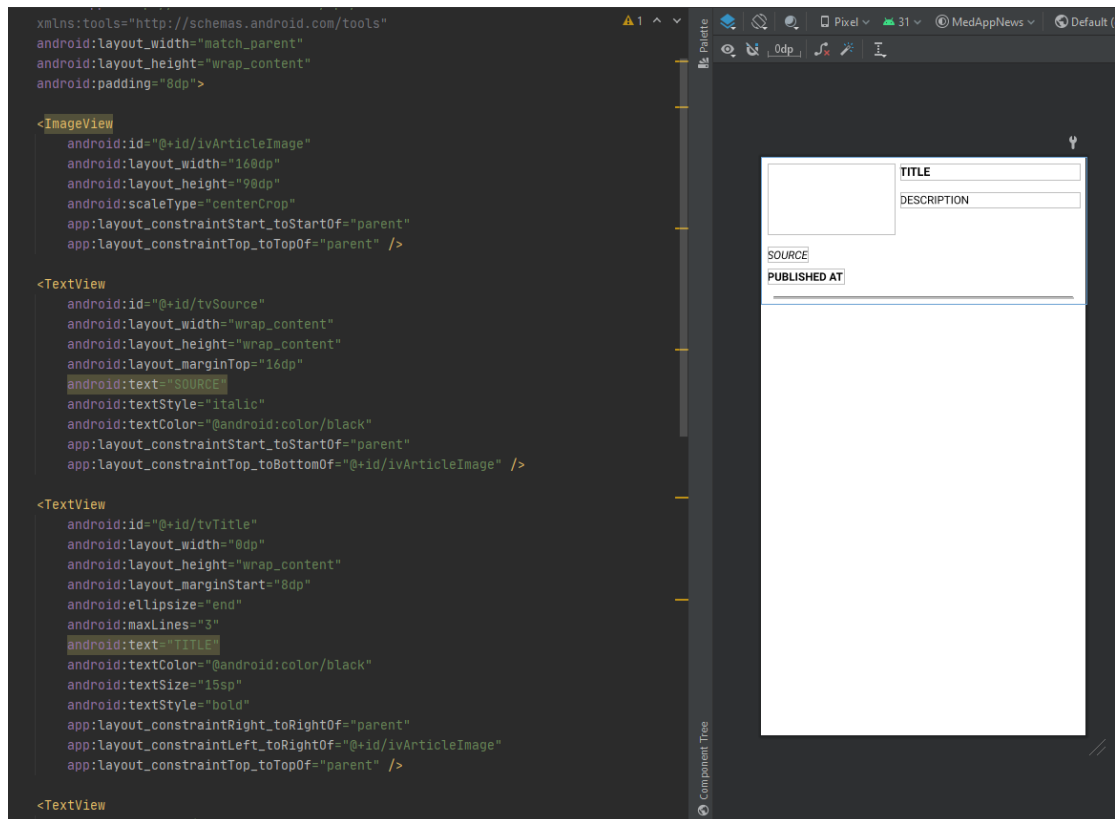
Σε αυτή την εικόνα βλέπουμε τον κώδικα για σχεδιασμό της Main Activity. Στο κάτω μέρος της οθόνης διακρίνουμε μια μπάρα. Αυτή η μπάρα είναι το μενού μας και μας βοηθάει στην πλοήγηση στην εφαρμογή.



Εικόνα 5:Menu

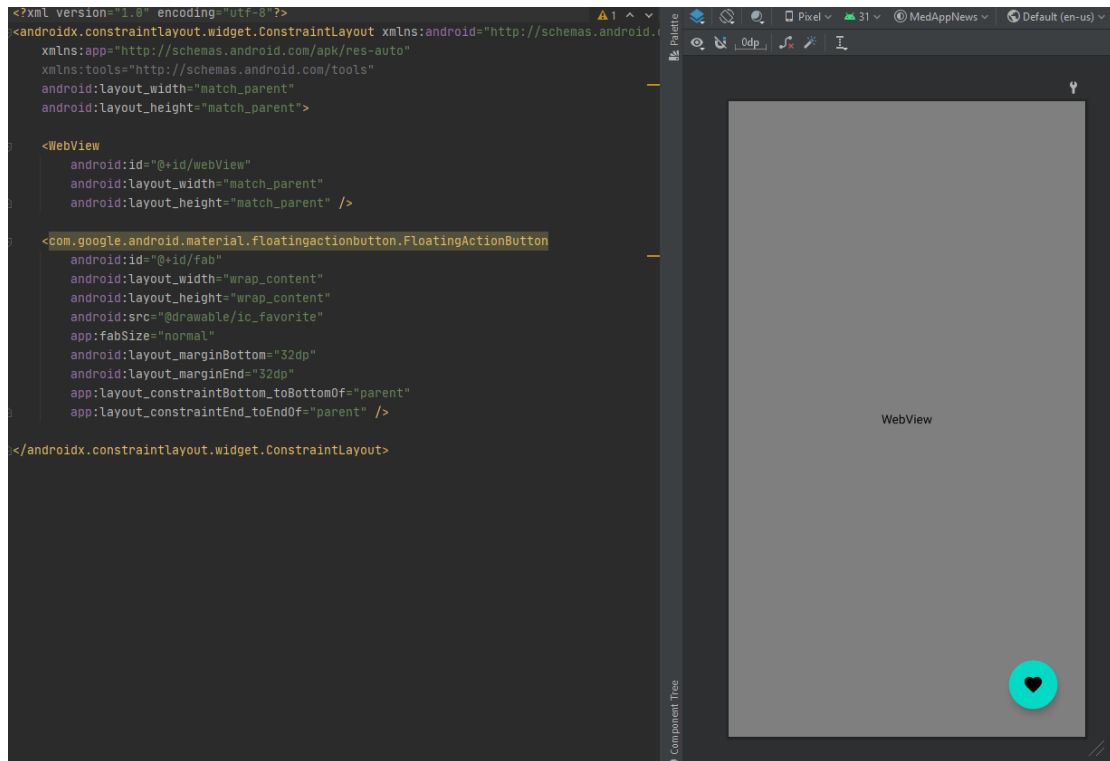
Χωρίς το `android.material` που χρησιμοποιήσαμε, το μενού μας θα φαινόταν όπως στην οθόνη της εικόνας, δηλαδή με τρεις τελίτσες πάνω δεξιά στην οθόνη της εφαρμογής.

Όπως εξήγησα και παραπάνω, σε ένα `RecyclerView` χρειάζεται ένα αρχείο `xml` μέσα στο οποίο θα σχεδιάσουμε το πως θα εμφανίζονται τα αντικείμενα στη λίστα.



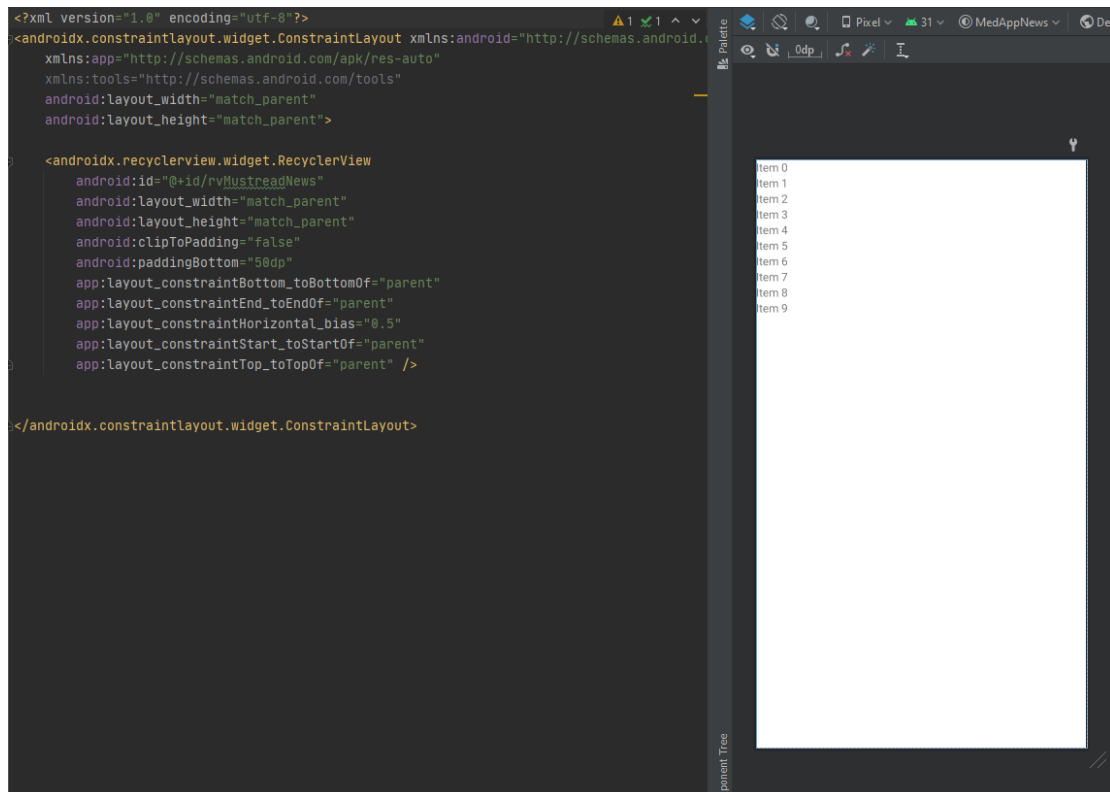
Εικόνα 6:Item xml

Σε αυτή την εικόνα βλέπουμε τι μορφή θα έχει ένα αντικείμενο από την λίστα του RecyclerView, δηλαδή που και πως θα εμφανίζονται τα δεδομένα του που παίρνουμε από το API. Έχουμε τον τίτλο του άρθρου σε ένα TextView. Την περιγραφή του άρθρου σε TextView με περιορισμό κειμένου τις τρεις γραμμές. Ένα ImageView όπου τοποθετείται η εικόνα που υπάρχει στο άρθρο, αν υπάρχει. Επίσης έχουμε την πηγή στην οποία δημοσιεύθηκε το άρθρο σε TextView και τέλος την ημερομηνία και ώρα που δημοσιεύθηκε το άρθρο, επίσης σε TextView.



Εικόνα 7:Article WebView

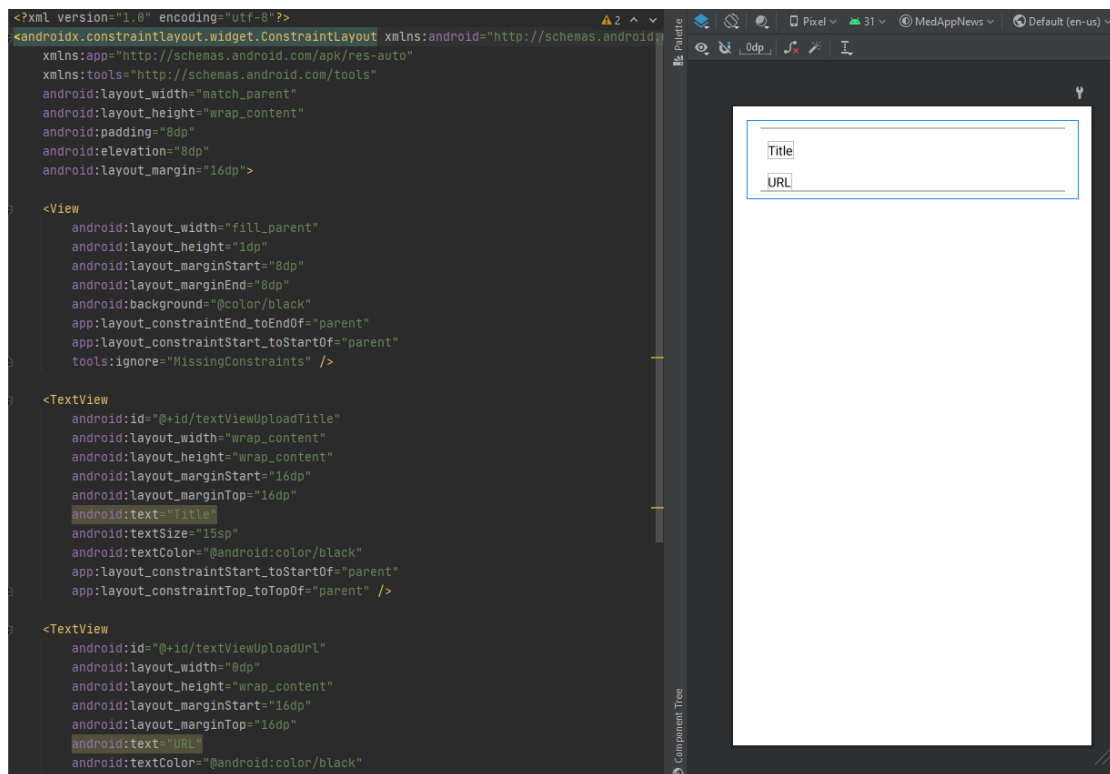
Σε αυτή την εικόνα βλέπουμε το Fragment όταν ο χρήστης πατάει πάνω σε ένα άρθρο για να ανοίξει σε WebView για ανάγνωση. Οπότε, έχουμε ένα WebView και ένα Button με το οποίο ο χρήστης μπορεί να το πατήσει και να αποθηκεύσει το άρθρο.



Εικόνα 8: MustRead Activity xml

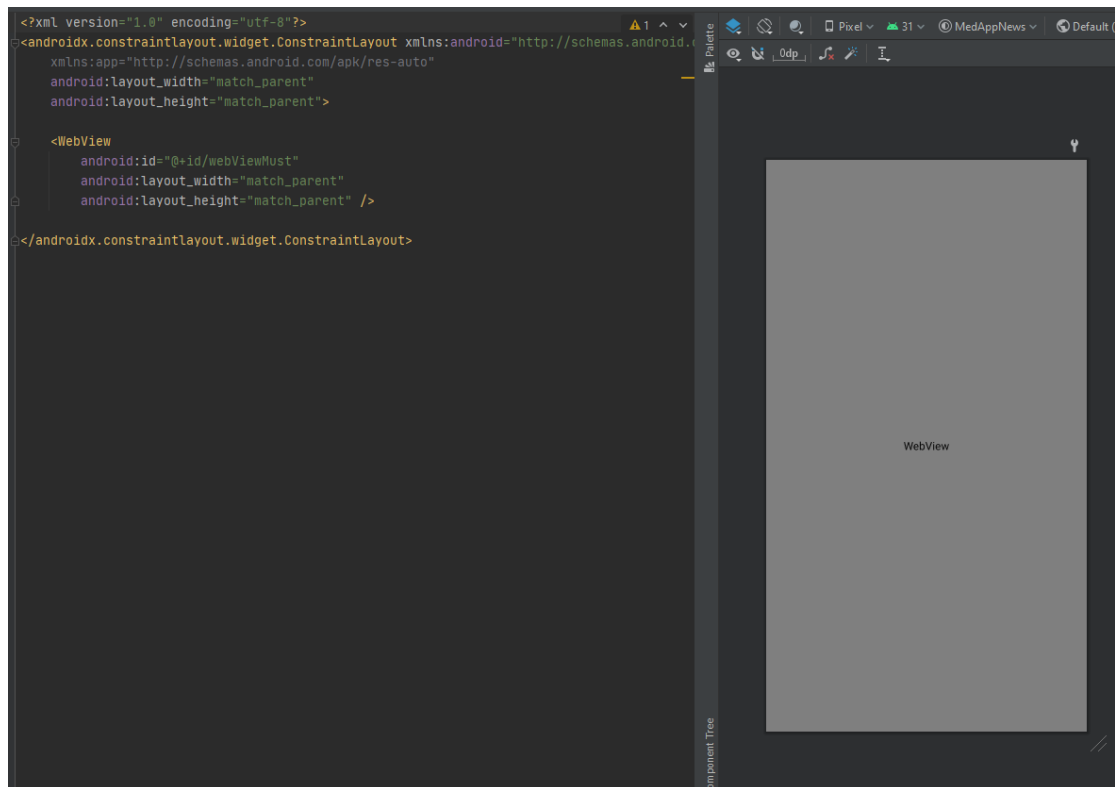
Το Fragment του MustReadNews αποτελείται από ένα RecyclerView. Είναι ο χώρος στον οποίο ένας admin από μια δεύτερη εφαρμογή θα ανεβάζει άρθρα, τα οποία θεωρεί απαραίτητα για ανάγνωση για την καλύτερη ενημέρωση του χρήστη πάνω στο θέμα.

Όπως και στο προηγούμενο RecyclerView χρειαζόμαστε ένα αρχείο που θα περιλαμβάνει τον σχεδιασμό κάθε αντικειμένου για την απεικόνιση των δεδομένων.



Εικόνα 9:Item mustread xml

Σε αυτή την λίστα θα έχουμε τα άρθρα που ανεβάζει ένας admin σε μια βάση δεδομένων server και η εφαρμογή του χρήστη θα συλλέγει τα δεδομένα. Στην προκειμένη περίπτωση ο admin θα δίνει έναν τίτλο για το άρθρο και το url που βρίσκεται το άρθρο, έτσι ώστε να μπορεί να το ανοίξει ο χρήστης σε WebView για να το διαβάσει.



Εικόνα 10: MustRead WebView

Σε αυτό το WebView θα ανοίγουν τα άρθρα προς ανάγνωση που θα ανεβάζει ο admin.

2.3 Λειτουργία της Εφαρμογής

Με την εκκίνηση της εφαρμογής το API έχει μπει ήδη σε λειτουργία και έχει μαζέψει και τοποθετήσει δεδομένα στο RecyclerView της πρώτης καρτέλας MedNews. Εκεί ο χρήστης μπορεί να βρει άρθρα σχετικά με την φαρμακευτική κίνηση κάνοντας πλοήγηση μέσα σε αυτή την λίστα. Στη συνέχεια ο χρήστης μπορεί να επιλέξει και να πατήσει πάνω σε ένα άρθρο, έτσι ώστε να μπορέσει να το διαβάσει αναλυτικά. Αυτή

η λειτουργία πραγματοποιείται σε ένα WebView και το url του άρθρου παρουσιάζεται στη μορφή που θα άνοιγε σε έναν browser.

```
class BreakingNewsFragment : Fragment(R.layout.fragment_breaking_news) {  
  
    lateinit var viewModel: NewsViewModel  
    lateinit var newsAdapter: NewsAdapter  
    val TAG = "BreakingNewsFrag"  
  
    override fun onCreateView(view: View, savedInstanceState: Bundle?) {  
        super.onCreateView(view, savedInstanceState)  
        viewModel = (activity as NewsActivity).viewModel  
        setupRecyclerView()  
  
        newsAdapter.setOnItemClickListener { it: Data  
            val bundle = Bundle().apply { this: Bundle  
                putSerializable("article", it)  
            }  
            findNavController().navigate(  
                R.id.action_breakingNewsFragment_to_articleFragment,  
                bundle  
            )  
        }  
        viewModel.breakingNews.observe(viewLifecycleOwner, Observer { response ->  
            when(response) {  
                is Resource.Success -> {  
                    hideProgressBar()  
                    response.data?.let { newsResponse ->  
                        newsAdapter.differ.submitList(newsResponse.data.toList())  
                        val totalPages = newsResponse.pagination.limit / QUERY_PAGE_SIZE + 2  
                        isLastPage = viewModel.limitPage1 == totalPages  
                        if(isLastPage) {  
                            rvBreakingNews.setPadding( left: 0, top: 0, right: 0, bottom: 0)  
                        }  
                    }  
                }  
                is Resource.Error -> {  
                    hideProgressBar()  
                    response.message?.let { message ->  
                        Toast.makeText(activity, text: "An error occurred: $message", Toast.LENGTH_LONG).show()  
                    }  
                }  
                is Resource.Loading -> {  
                    showProgressBar()  
                }  
            }  
        }  
    }  
}
```

Εικόνα 11:Κώδικας MedNews Fragment

Κώδικας του MedNews που κληρονομεί στοιχεία και λειτουργίες από την κλάση Fragment. Εδώ υπάρχει συνάρτηση για την αρχικοποίηση και σύνδεση του RecyclerView με ένα Adapter. Επίσης υπάρχει συνάρτηση που προσθέτει και άλλα στοιχεία στην λίστα όταν ο χρήστης φτάσει στο όριο.

```

class NewsAdapter : RecyclerView.Adapter<NewsAdapter.ArticleViewHolder>() {

    inner class ArticleViewHolder(itemView: View): RecyclerView.ViewHolder(itemView)

    private val differCallback = object : DiffUtil.ItemCallback<Data>() {
        override fun areItemsTheSame(oldItem: Data, newItem: Data): Boolean {
            return oldItem.url == newItem.url
        }

        override fun areContentsTheSame(oldItem: Data, newItem: Data): Boolean {
            return oldItem == newItem
        }
    }

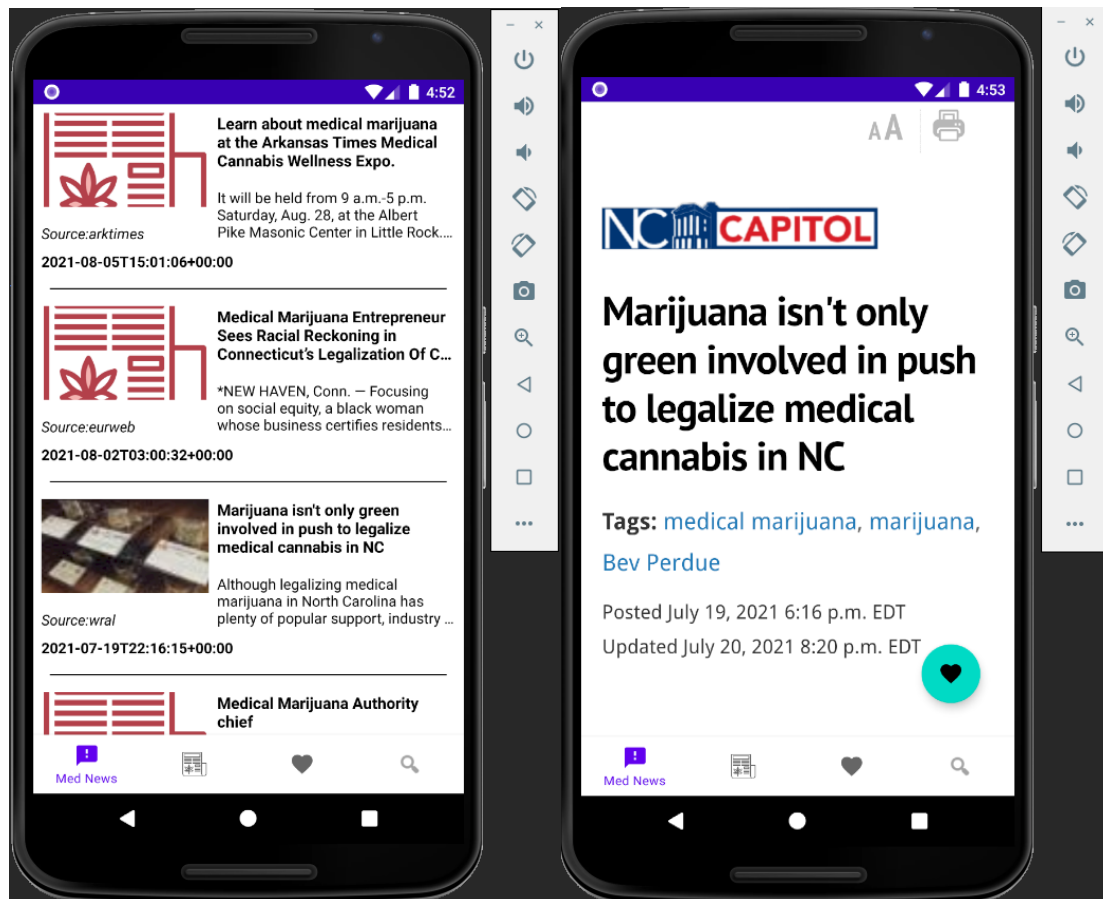
    val differ = AsyncListDiffer( adapter: this, differCallback)
    override fun onCreateViewHolder(parent: ViewGroup, viewType: Int): ArticleViewHolder {
        return ArticleViewHolder(
            LayoutInflater.from(parent.context).inflate(R.layout.item_article_preview, parent, attachToRoot: false)
        )
    }
    override fun getItemCount(): Int {
        return differ.currentList.size
    }
    private var onItemClickListener: ((Data) -> Unit)? = null
    override fun onBindViewHolder(holder: ArticleViewHolder, position: Int) {
        val article = differ.currentList[position]
        holder.itemView.apply { this: View?
            Glide.with( view: this).load(article.image).error(R.drawable.mednews).into(ivArticleImage)
            tvSource.text = "Source:" + article.source
            tvTitle.text = article.title
            tvDescription.text = article.description
            tvPublishedAt.text = article.publishedAt

            setOnClickListener { it: View?
                onItemClickListener?.let { it(article) }
            }
        }
    }
    fun setOnItemClickListener(listener: (Data) -> Unit) {
        onItemClickListener = listener
    }
}

```

Εικόνα 12: RecyclerView Adapter

Σε αυτή την εικόνα βλέπουμε το Adapter στο οποίο συνδέουμε το αρχείο xml με το RecyclerView. Επίσης έχουμε την συνάρτηση που σχετίζεται με τα κλικς πάνω στα αντικείμενα του RecyclerView.



Εικόνα 13: App View MedNews

Πέρα από την ανάγνωση των άρθρων, ο χρήστης έχει την επιλογή να αποθηκεύσει το άρθρο πατώντας ένα κουμπί κάτω δεξιά της οθόνης στην εφαρμογή και έπειτα προστίθεται στα αποθηκευμένα ή αγαπημένα. Αυτά τα άρθρα που επιλέχτηκαν από τον χρήστη για αποθήκευση προστίθενται σε μια άλλη καρτέλα SavedNews και αποθηκεύονται στην τοπική μνήμη της συσκευής με την βοήθεια της βιβλιοθήκης Room.

Room: είναι μια βιβλιοθήκη επιμονής, μέρος των Android Architecture Components. Διευκολύνει την εργασία με αντικείμενα SQLiteDatabase στην εφαρμογή σας, μειώνοντας τον αριθμό του κώδικα boilerplate και επαληθεύοντας ερωτήματα SQL κατά τη μεταγλώττιση.

```

class SavedNewsFragment : Fragment(R.layout.fragment_saved_news) {

    lateinit var viewModel: NewsViewModel
    lateinit var newsAdapter: NewsAdapter

    override fun onCreateView(view: View, savedInstanceState: Bundle?) {
        super.onCreateView(view, savedInstanceState)
        viewModel = (activity as NewsActivity).viewModel

        setupRecyclerView()

        newsAdapter.setOnItemClickListener { it: Data?
            val bundle = Bundle().apply { this: Bundle
                putSerializable("article", it)
            }
            findNavController().navigate(
                R.id.action_savedNewsFragment_to_articleFragment,
                bundle
            )
        }

        val itemTouchHelperCallback = object : ItemTouchHelper.SimpleCallback(
            dragDirs: ItemTouchHelper.UP or ItemTouchHelper.DOWN,
            swipeDirs: ItemTouchHelper.LEFT or ItemTouchHelper.RIGHT
        ) {
            override fun onMove(
                recyclerView: RecyclerView,
                viewHolder: RecyclerView.ViewHolder,
                target: RecyclerView.ViewHolder
            ): Boolean {
                return true
            }
        }
        //delete kai undo
        override fun onSwiped(viewHolder: RecyclerView.ViewHolder, direction: Int) {
            val position = viewHolder.adapterPosition
            val article = newsAdapter.differ.currentList[position]
            viewModel.deleteArticle(article)
            Snackbar.make(view, text: "Successfully deleted article", Snackbar.LENGTH_LONG).apply { this: Snackbar
                setAction(text: "Undo") { it: View?
                    viewModel.saveArticle(article)
                }
            }
        }
    }
}

```

```

    ItemTouchHelper(itemTouchHelperCallback).apply { this: ItemTouchHelper
        attachToRecyclerView(rvSavedNews)
    }

    viewModel.getSavedNews().observe(viewLifecycleOwner, Observer { articles ->
        newsAdapter.differ.submitList(articles)
    })
}

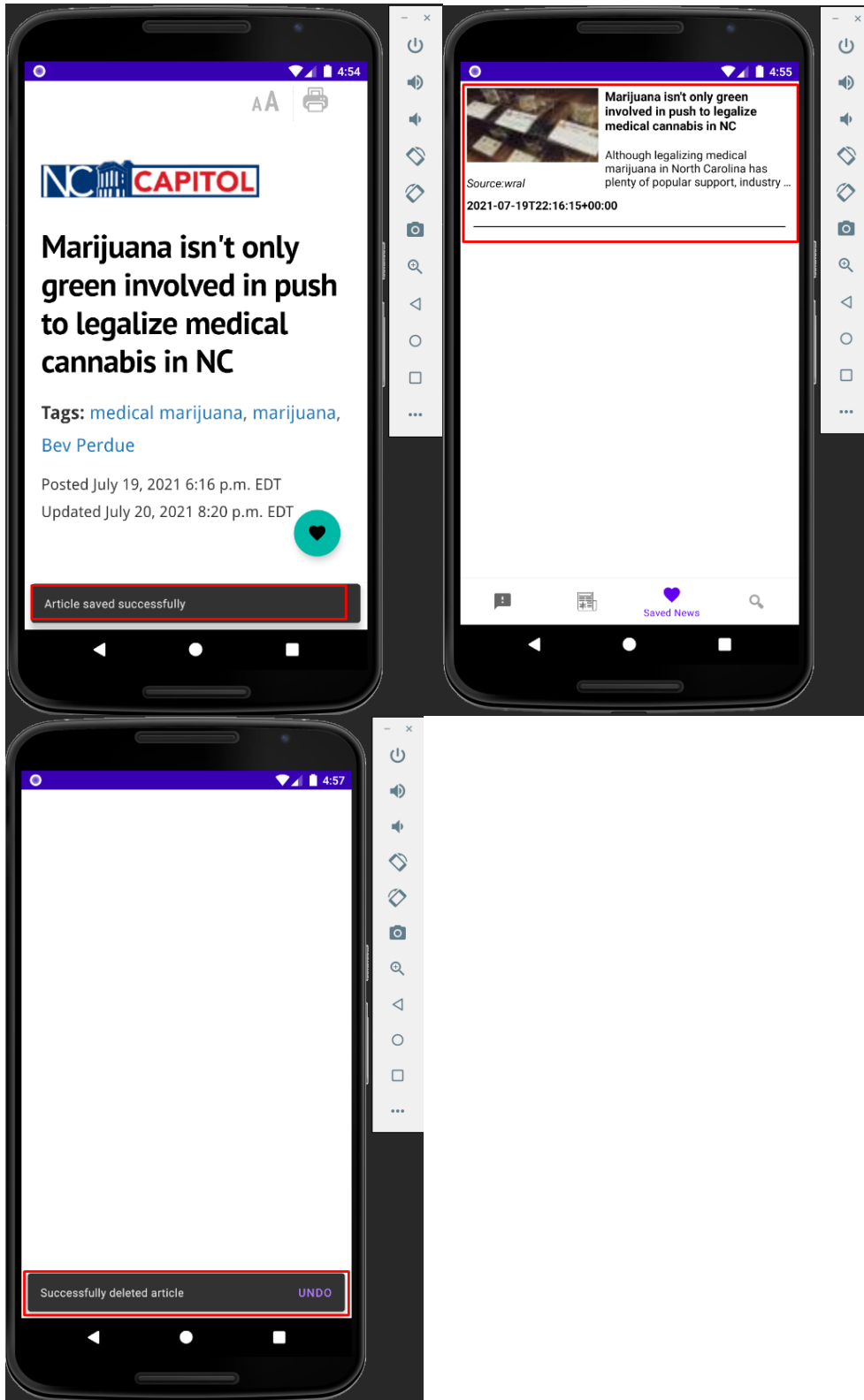
private fun setupRecyclerView() {
    newsAdapter = NewsAdapter()
    rvSavedNews.apply { this: RecyclerView?
        adapter = newsAdapter
        layoutManager = LinearLayoutManager(activity)
    }
}
}
}

```

Εικόνα 14: Κώδικας SavedNews Fragment

Σε αυτές τις εικόνες βλέπουμε τον κώδικα του SavedNews Fragment εδώ υπάρχει η συνάρτηση που αποθηκεύει τα άρθρα με την βοήθεια του κουμπιού που έχουμε τοποθετήσει. Μια σημαντική λειτουργία είναι η διαγραφή των αποθηκευμένων άρθρων όταν ο χρήστης δεν τα χρειάζεται άλλο. Έτσι κάνοντας swiipe δεξιά ή αριστερά το άρθρο διαγράφεται από την βάση δεδομένων Room. Υπάρχει επίσης και ένα κουμπί ασφαλείας “Undo” που αναιρεί την ενέργεια του χρήστη, στην περίπτωση, για παράδειγμα, αν διέγραψε κατά λάθος κάποιο άρθρο που αποθήκευσε.

Επίσης μια απαραίτητη λειτουργία είναι η μπάρα αναζήτησης, έτσι ώστε ο χρήστης να αναζητήσει ότι ψάχνει στην περίπτωση που δεν τον καλύπτουν τα άρθρα που συλλέχτηκαν από το API. Τα άρθρα που θα εμφανιστούν σε μια λίστα κάτω από την μπάρα αναζήτησης έχουν την ίδια λειτουργία με τα άρθρα που εμφανίζονται στο MedNews και τα SavedNews και μπορούν να διαβαστούν αναλυτικά μέσα σε ένα WebView.



Εικόνα 15: App View SavedNews

```

class SearchNewsFragment : Fragment(R.layout.fragment_search_news) {

    lateinit var viewModel: NewsViewModel
    lateinit var newsAdapter: NewsAdapter
    val TAG = "SearchNewsFragment"

    override fun onCreateView(view: View, savedInstanceState: Bundle?) {
        super.onCreateView(view, savedInstanceState)
        viewModel = (activity as NewsActivity).viewModel
        setupRecyclerView()

        newsAdapter.setOnItemClickListener { it: Data
            val bundle = Bundle().apply { this: Bundle
                putSerializable("article", it)
            }
            findNavController().navigate(
                R.id.action_searchNewsFragment_to_articleFragment,
                bundle
            )
        }

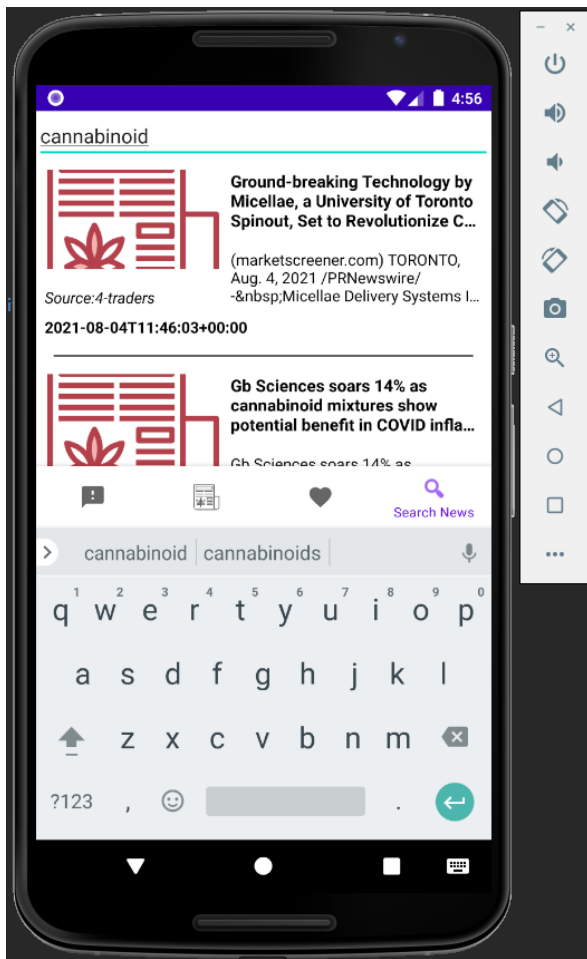
        var job: Job? = null
        etSearch.addTextChangedListener { editable ->
            job?.cancel()
            job = MainScope().launch { this: CoroutineScope
                delay(SEARCH_NEWS_TIME_DELAY)
                editable?.let { it: Editable
                    if(editable.toString().isNotEmpty()) {
                        viewModel.searchNews(editable.toString())
                    }
                }
            }
        }

        viewModel.searchNews.observe(viewLifecycleOwner, Observer { response ->
            when(response) {
                is Resource.Success -> {
                    hideProgressBar()
                    response.data?.let { newsResponse ->
                        newsAdapter.differ.submitList(newsResponse.data.toList())
                        val totalPages = newsResponse.pagination.limit / QUERY_PAGE_SIZE + 2
                        isLastPage = viewModel.isNewsPage == totalPages
                    }
                }
            }
        })
    }
}

```

Εικόνα 16:Κώδικας SearchNews Fragment

Στο Fragment SearchNews πέρα από τις συναρτήσεις για αρχικοποίηση και σύνδεση του recyclerView με το Adapter, υπάρχει η συνάρτηση που μας επιτρέπει να γράψουμε στο EditText και βάση αυτό να κάνει αίτημα στο API και να φορτώσει τα σχετικά άρθρα στην λίστα μας.



Εικόνα 17: App View SearchNews

```

class ArticleFragment : Fragment(R.layout.fragment_article) {

    lateinit var viewModel: NewsViewModel
    val args: ArticleFragmentArgs by navArgs()

    override fun onCreateView(view: View, savedInstanceState: Bundle?) {
        super.onCreateView(view, savedInstanceState)
        viewModel = (activity as NewsActivity).viewModel

        val article = args.article
        webView.apply { this: WebView!
            webViewClient = WebViewClient()
            loadUrl(article.url)
        }

        fab.setOnClickListener { it: View!
            viewModel.saveArticle(article)
            Snackbar.make(view, text: "Article saved successfully", Snackbar.LENGTH_SHORT).show()
        }
    }
}

```

Εικόνα 18: Article Fragment

Τέλος έχουμε το Fragment για τα άρθρα. Εδώ υπάρχουν οι συναρτήσεις για το WebView που ανοίγει τα Url και η λειτουργία του κουμπιού που όταν αποθηκεύεται, μας δίνει το αντίστοιχο μήνυμα.

Επειδή είναι αδύνατο και συμπερηλάβουμε όλες τις περιπτώσεις και λέξεις κλειδιά, θεώρησα απαραίτητη μια λειτουργία που πρόσθεσα με την προϋπόθεση ένας διαχειριστής να ανεβάζει επικυρωμένα άρθρα σχετικά με την φαρμακευτική κάνναβη σε μια λίστα όπου θα έχουν πρόσβαση όλοι οι χρήστες. Αυτό θα έχει ως αποτέλεσμα την ακόμα καλύτερη ενημέρωση του χρήστη, εφόσον τα άρθρα που θα προστίθενται στην λίστα θα είναι τα «σωστά». Με αυτή την ενέργεια θα πραγματοποιηθεί μια ολοκληρωμένη ενημέρωση στον χρήστη για αυτό το θέμα. Αυτά τα άρθρα αποθηκεύονται σε μια ξεχωριστή καρτέλα την MustReadNews σε ένα FirestoreRecyclerView, το οποίο έχει ίδιες λειτουργίες με ένα RecyclerView και η επιπλέον λειτουργία είναι ότι κάνει συλλογή και ενημέρωση στιγμιαία τα δεδομένα από μια βάση δεδομένων-server το λεγόμενο Firebase.

Σε αυτή τη λίστα ο χρήστης μπορεί να διαβάσει τον τίτλο του άρθρου και το url του. Πατώντας το αντικείμενο της λίστας το άρθρο ανοίγει με την ίδια λειτουργία, όπως στις άλλες καρτέλες, σε ένα WebView για την εύκολη ανάγνωση του επιλεγμένου άρθρου.

```
@Database(
    entities = [Data::class],
    version = 1
)
abstract class ArticleDatabase : RoomDatabase() {

    abstract fun getArticleDao() : ArticleDao

    companion object {
        @Volatile
        private var instance: ArticleDatabase? = null
        private val LOCK = Any()

        operator fun invoke(context: Context) = instance ?: synchronized(LOCK){
            instance ?: createDatabase(context).also { instance = it }
        }

        private fun createDatabase(context: Context) =
            Room.databaseBuilder(
                context.applicationContext,
                ArticleDatabase::class.java,
                name: "article_db.db"
            ).build()
    }
}
```

Εικόνα 19::Δημιουργία της βάσης δεδομένων Room

```

class NewsRepository(
    val db: ArticleDatabase
) {

    suspend fun getBreakingNews(keywordsCode: String, languageCode: String, limitPage: Int) =
        RetrofitInstance.api.getBreakingNews(keywordsCode, languageCode, limitPage)

    suspend fun searchNews(keywordsCode: String, languageCode: String) =
        RetrofitInstance.api.searchForNews(keywordsCode, languageCode)

    suspend fun upsert(article: Data) = db.getArticleDao().upsert(article)

    fun getSavedNews() = db.getArticleDao().getAllArticles()

    suspend fun deleteArticle(article: Data) = db.getArticleDao().deleteArticle(article)
}

```

Εικόνα 20: Repository

```

@Dao
interface ArticleDao {

    @Insert(onConflict = OnConflictStrategy.REPLACE)
    suspend fun upsert(article: Data): Long //the\w return kai edw kai sto allo to suspend allws varaei error

    @Query("SELECT * FROM articles")
    fun getAllArticles(): LiveData<List<Data>>

    @Delete
    suspend fun deleteArticle(article: Data)
}

```

Εικόνα 21: SQL εντολές στην εφαρμογή για εισαγωγή, λήψη και διαγραφή των δεδομένων μας.

```

class RetrofitInstance {
    companion object {

        private val retrofit by lazy {
            val logging = HttpLoggingInterceptor()
            logging.setLevel(HttpLoggingInterceptor.Level.BODY)
            val client = OkHttpClient.Builder()
                .addInterceptor(logging)
                .build()
            Retrofit.Builder()
                .baseUrl(BASE_URL)
                .addConverterFactory(GsonConverterFactory.create())
                .client(client)
                .build()
        }

        val api by lazy {
            retrofit.create(NewsAPI::class.java)
        }
    }
}

```

Εικόνα 22: Retrofit

Σύνδεση του API με την εφαρμογή μας με την χρήση Retrofit

Retrofit: Το Retrofit είναι ένας REST client που είναι ασφαλής για Android και Java και έχει ως στόχο να διευκολύνει την κατανάλωση υπηρεσιών ιστού RESTful. Το Retrofit σειριοποιεί αυτόματα την απόκριση JSON χρησιμοποιώντας ένα POJO (Plain Old Java Object) το οποίο πρέπει να οριστεί σε προχωρημένους για τη δομή JSON.

```

package com.example.medappnews.api

import com.example.medappnews.models.NewsResponse
import com.example.medappnews.util.Constants.Companion.API_KEY
import retrofit2.Response
import retrofit2.http.GET
import retrofit2.http.Query

//http://api.mediastack.com/v1/news?access_key=a15f6554f194cf5d5188868f495016176keywords=pubmed+AND+ncbi+AND+medical+cannabis+OR+medical+marijuana&languages=en
interface NewsAPI {

    @GET("v1/news")
    suspend fun getBreakingNews(
        @Query("keywords")
        keywordsCode: String = "pubmed+AND+medical+cannabis+OR+medical+marijuana",
        @Query("languages")
        languageCode: String = "en",
        @Query("limit")
        limitPage: Int = 100,
        @Query("access_key")
        apiKey: String = API_KEY
    ): Response<NewsResponse>

    @GET("v1/news")
    suspend fun searchForNews(
        @Query("keywords")
        keywordsCode: String?,
        @Query("languages")
        languageCode: String = "en",
        @Query("access_key")
        apiKey: String = API_KEY
    ): Response<NewsResponse>
}

```

Εικόνα 23: API request

Στις παραπάνω τέσσερις εικόνες είναι οι απαραίτητες κλάσεις με τις απαραίτητες συναρτήσεις με τις οποίες κάνουμε αίτημα στο API για τα δεδομένα που θέλουμε να μας μαζέψει και έπειτα να τα απεικονίσουμε στην εφαρμογή

```

class MustReadNewsFragment : Fragment(R.layout.fragment_mustread_news){

    lateinit var myAdapter: MustReadAdapter
    lateinit var posts: Posts
    lateinit var viewModel: NewsViewModel
    val uploadsCollectionRef: CollectionReference = Firebase.firestore.collection( collectionPath: "uploads")

    override fun onCreateView(view: View, savedInstanceState: Bundle?) {
        super.onCreateView(view, savedInstanceState)
        viewModel = (activity as NewsActivity).viewModel
        setupRecyclerView()

        myAdapter.setOnItemClickListener { it: Posts
            val bundle = Bundle().apply{ this: Bundle
                putSerializable("link", it)
            }

            findNavController().navigate(
                R.id.action_mustReadNewsFragment_to_webArticlesFragment,
                bundle
            )
        }
    }

    private fun setupRecyclerView() {
        var query : Query = uploadsCollectionRef

        var options: FirestoreRecyclerOptions<Posts> = FirestoreRecyclerOptions.Builder<Posts>()
            .setQuery(query, Posts::class.java)
            .build()

        myAdapter = MustReadAdapter(options)
        rvMustreadNews.apply { this: RecyclerView!
            adapter = myAdapter
            layoutManager = LinearLayoutManager(activity)
        }
    }

    override fun onStart() {
        super.onStart()
        myAdapter.startListening()
    }
}

```

Εικόνα 24: MustRead Fragment

Στο Fragment του MustReadNews είναι περίπου παρόμοιες λειτουργίες με τα προηγούμενα Fragments, αλλά το γεγονός ότι το αναλύω μετά από τα υπόλοιπα, είναι ότι τα Fragments MedNews, SavedNews, SearchNews, έχουν να κάνουν με δεδομένα από API, ενώ αυτό το Fragment παίρνει δεδομένα από το Firebase. Εδώ υπάρχουν συναρτήσεις για την αρχικοποίηση και σύνδεση του RecyclerView με ξεχωριστό Adapter, που στην προκειμένη περίπτωση πρόκειται για ένα FirestoreRecycler . Αυτό μας δίνει την δυνατότητα να ανανεώνεται αυτόματα όταν ανανεώνεται και η βάση δεδομένων Firestore.

```

import android.view.View
import android.view.ViewGroup
import androidx.recyclerview.widget.RecyclerView
import com.example.medappnews.R
import com.example.medappnews.models.Posts
import com.firebase.ui.firestore.FirestoreRecyclerAdapter
import com.firebase.ui.firestore.FirestoreRecyclerOptions
import com.google.firebase.firestore.ktx.firestore
import com.google.firebase.ktx.Firebase
import kotlinx.android.synthetic.main.item_must_read.view.*

class MustReadAdapter(options: FirestoreRecyclerOptions<Posts>) : FirestoreRecyclerAdapter<Posts, MustReadAdapter.ViewHolder>(
    options
) {
    inner class ViewHolder(itemView: View): RecyclerView.ViewHolder(itemView)

    private var onItemClickListener: ((Posts) -> Unit)? = null
    @protected val uploadsCollectionRef = Firebase.firestore.collection( collectionPath: "uploads")

    override fun onCreateViewHolder(parent: ViewGroup, viewType: Int): ViewHolder {
        val itemView = LayoutInflater.from(parent.context).inflate(R.layout.item_must_read, parent, attachToRoot: false)
        return ViewHolder(itemView)
    }

    override fun onBindViewHolder(holder: ViewHolder, position: Int, model: Posts) {
        holder.itemView.textViewUploadTitle.setText((model.title))
        holder.itemView.textViewUploadUrl.setText(model.url)

        holder.itemView.setOnClickListener() { it:View?
            onItemClickListener?.let { it(model) }
        }
    }

    fun setOnItemClickListener(listener: (Posts) -> Unit) {
        onItemClickListener = listener
    }
}

```

Εικόνα 25: MustRead FirestoreRecycler Adapter

Σε αυτό το Adapter αρχικοποιούμε τα στοιχεία της λίστας που λαμβάνουμε από την βάση δεδομένων. Τα δεδομένα αυτα τα αποθηκεύουμε σε ένα Data class(όπως κάναμε στα δεδομένα του παίρνουμε από το API ([json to kotlin](#)))

```

package com.example.medappnews.models

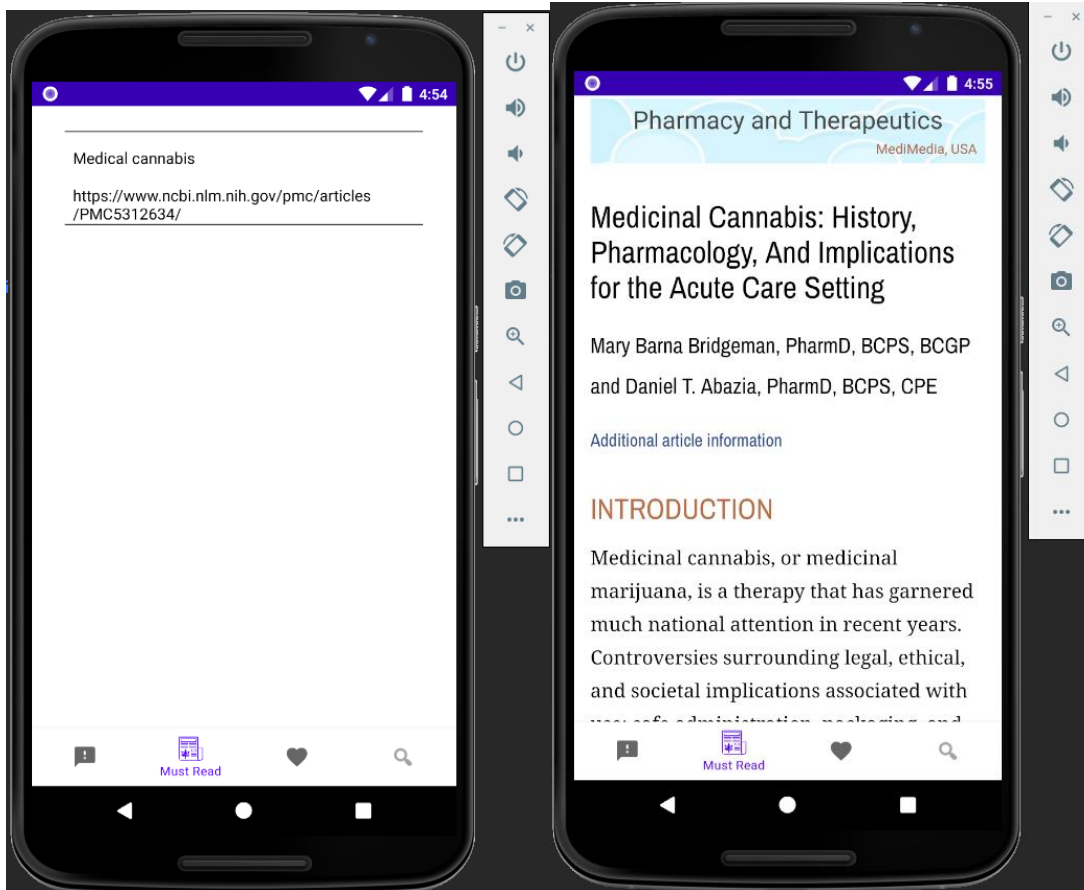
import java.io.Serializable

data class Posts(
    var title: String? = null,
    var url: String? = null
) : Serializable

```

Εικόνα 26: Posts database

Η data κλάση μας, με τον τίτλο και το url ως παραμέτρους.



Εικόνα 27: App view MustReadNews


```

class NewsViewModel(
    app: Application,
    val newsRepository: NewsRepository
) : AndroidViewModel(app) {

    val breakingNews: MutableLiveData<Resource<NewsResponse>> = MutableLiveData()
    var brLanguageCode: String = "en"
    var limitPage1: Int = 100
    var breakingNewsResponse: NewsResponse? = null
    val searchNews: MutableLiveData<Resource<NewsResponse>> = MutableLiveData()
    var searchLanguageCode: String = "en"
    var srNewsPage: Int = 100
    var searchNewsResponse: NewsResponse? = null
    var newSearchQuery: String? = null
    var oldSearchQuery: String? = null

    init {
        getBreakingNews( keywordsCode: "pubmed+AND+medical+cannabis+OR+medical+marijuana")
    }
    //kanei fetch ta articles me to api
    fun getBreakingNews(keywordsCode: String) = viewModelScope.launch { this: CoroutineScope
        safeBreakingNewsCall(keywordsCode)
    }
    //kanei search ta articles me to api
    fun searchNews(keywordsCode: String) = viewModelScope.launch { this: CoroutineScope
        safeSearchNewsCall(keywordsCode)
    }
    //elegxei kai antikathista ta palia articles me nea sto list me ta articles pou kanei fetch
    private fun handleBreakingNewsResponse(response: Response<NewsResponse>): Resource<NewsResponse> {
        if (response.isSuccessful) {
            response.body()?.let { resultResponse ->
                limitPage1++
                if(breakingNewsResponse == null) {
                    breakingNewsResponse = resultResponse
                } else {
                    val oldArticles = breakingNewsResponse?.data
                    val newArticles = resultResponse.data
                    oldArticles?.addAll(newArticles)
                }
                return Resource.Success( data: breakingNewsResponse ?: resultResponse)
            }
        }
    }
}

```

```

private suspend fun safeBreakingNewsCall(keywordsCode: String) {
    breakingNews.postValue(Resource.Loading())
    try {
        if(hasInternetConnection()) {
            val response = newsRepository.getBreakingNews(keywordsCode, brLanguageCode, limitPage1)
            breakingNews.postValue(handleBreakingNewsResponse(response))
        } else {
            breakingNews.postValue(Resource.Error( message: "No internet connection"))
        }
    }
} catch (t: Throwable) {
    when(t) {
        is IOException -> breakingNews.postValue(Resource.Error( message: "Network Error"))
        else -> breakingNews.postValue(Resource.Error( message: "Conversion Error"))
    }
}
}

private suspend fun safeSearchNewsCall(keywordsCode: String) {
    newSearchQuery = keywordsCode
    searchNews.postValue(Resource.Loading())
    try {
        if(hasInternetConnection()) {
            val response = newsRepository.searchNews(keywordsCode, searchLanguageCode)
            searchNews.postValue(handleSearchNewsResponse(response))
        } else {
            searchNews.postValue(Resource.Error( message: "No internet connection"))
        }
    }
} catch (t: Throwable) {
    when(t) {
        is IOException -> searchNews.postValue(Resource.Error( message: "Network Error"))
        else -> searchNews.postValue(Resource.Error( message: "Conversion Error"))
    }
}
}

```

Εικόνα 28: ViewModel

Όλα αυτά τα fragments τα διαχειριζόμαστε από αυτή την κλάση, την NewsViewModel. Εδώ γίνονται οι περισσότερες λειτουργίες για τα Fragments, όπως λήψη δεδομένων για τα RecyclerViews, έλεγχοι για τα δεδομένα που παίρνουμε από την βάση Room και έλεγχος για το αν η εφαρμογή έχει σύνδεση στο ίντερνετ. Αν δεν έχει, εμφανίζει αντίστοιχο μήνυμα στον χρήστη και έτσι αποφεύγουμε τον υποχρεωτικό τερματισμό της εφαρμογής (crash)

Τελικά στην MainActivity έχουμε εντολές που σχετίζονται με το ViewModel για να εμφανιστούν στην αρχική σελίδα.

```
class MainActivity : AppCompatActivity() {  
  
    lateinit var viewModel: NewsViewModel  
  
    override fun onCreate(savedInstanceState: Bundle?) {  
        super.onCreate(savedInstanceState)  
        setContentView(R.layout.activity_news)  
  
        val newsRepository = NewsRepository(ArticleDatabase(context = this))  
        val viewModelProviderFactory = NewsViewModelProviderFactory(application, newsRepository)  
        viewModel = ViewModelProvider(owner = this, viewModelProviderFactory).get(NewsViewModel::class.java)  
  
        bottomNavigationView.setupWithNavController(new NavHostFragment.findNavController())  
    }  
}
```

Εικόνα 29: MainActivity

```

<?xml version="1.0" encoding="utf-8"?>
<manifest xmlns:android="http://schemas.android.com/apk/res/android"
    package="com.example.medappnews">

    <uses-permission android:name="android.permission.INTERNET" />
    <uses-permission android:name="android.permission.ACCESS_NETWORK_STATE" />

    <application
        android:name = ".NewsApplication"
        android:allowBackup="true"
        android:icon="@mipmap/ic_launcher"
        android:label="MedNewsApp"
        android:roundIcon="@mipmap/ic_launcher"
        android:supportsRtl="true"
        android:theme="@style/Theme.MedAppNews"
        android:usesCleartextTraffic="true">

        <activity android:name=".ui.NewsActivity">
            <intent-filter>
                <action android:name="android.intent.action.MAIN" />

                <category android:name="android.intent.category.LAUNCHER" />
            </intent-filter>
        </activity>
    </application>

</manifest>

```

Εικόνα 30: Android Manifest

Απαραίτητα δικαιώματα που πρέπει να ζητήσουμε είναι για το ίντερνετ.

Όλα αυτά δεν θα ήταν δυνατά να δουλέψουν χωρίς τις απαραίτητες βιβλιοθήκες

```
implementation "org.jetbrains.kotlin:kotlin-stdlib-jdk7:$kotlin_version"
implementation "androidx.appcompat:appcompat:1.1.0"
implementation "androidx.core:core-ktx:1.2.0"
implementation "androidx.constraintlayout:constraintlayout:1.1.3"
implementation "com.google.android.material:material:1.3.0"
implementation "androidx.legacy:legacy-support-v4:1.0.0"
implementation "androidx.gridlayout:gridlayout:1.0.0"
implementation "com.google.firebase:firebase-firestore-ktx:23.0.3"
implementation "com.google.firebase:firebase-database:20.0.2"
testImplementation "junit:junit:4.12"
androidTestImplementation "androidx.test.ext:junit:1.1.1"
androidTestImplementation "androidx.test.espresso:espresso-core:3.2.0"
// Architectural Components
implementation "androidx.lifecycle:lifecycle-viewmodel-ktx:2.2.0"
// Room
implementation "androidx.room:room-runtime:2.3.0"
kapt "androidx.room:room-compiler:2.3.0"
// Kotlin Extensions and Coroutines support for Room
implementation "androidx.room:room-ktx:2.3.0"
// Coroutines
implementation "org.jetbrains.kotlinx:kotlinx-coroutines-core:1.3.5"
implementation "org.jetbrains.kotlinx:kotlinx-coroutines-android:1.3.5"
// Coroutine Lifecycle Scopes
implementation "androidx.lifecycle:lifecycle-viewmodel-ktx:2.2.0"
implementation "androidx.lifecycle:lifecycle-runtime-ktx:2.2.0"
// Retrofit
implementation "com.squareup.retrofit2:retrofit:2.6.0"
implementation "com.squareup.retrofit2:converter-gson:2.6.0"
implementation "com.squareup.okhttp3:logging-interceptor:4.5.0"
implementation "androidx.navigation:navigation-fragment-ktx:2.2.1"
implementation "androidx.navigation:navigation-ui-ktx:2.2.1"
// Glide
kapt "com.github.bumptech.glide:compiler:4.11.0"
implementation "com.github.bumptech.glide:glide:4.12.0"
annotationProcessor "com.github.bumptech.glide:compiler:4.12.0"
//firebase
implementation platform("com.google.firebase:firebase-bom:28.4.0")
implementation "com.google.firebase:firebase-database-ktx"
implementation "com.firebaseui:firebase-ui-firestore:6.3.0"
implementation "androidx.annotation:annotation:1.2.0"
implementation "com.android.support:support-annotations:28.0.0"
```

Εικόνα 31: App Gradle

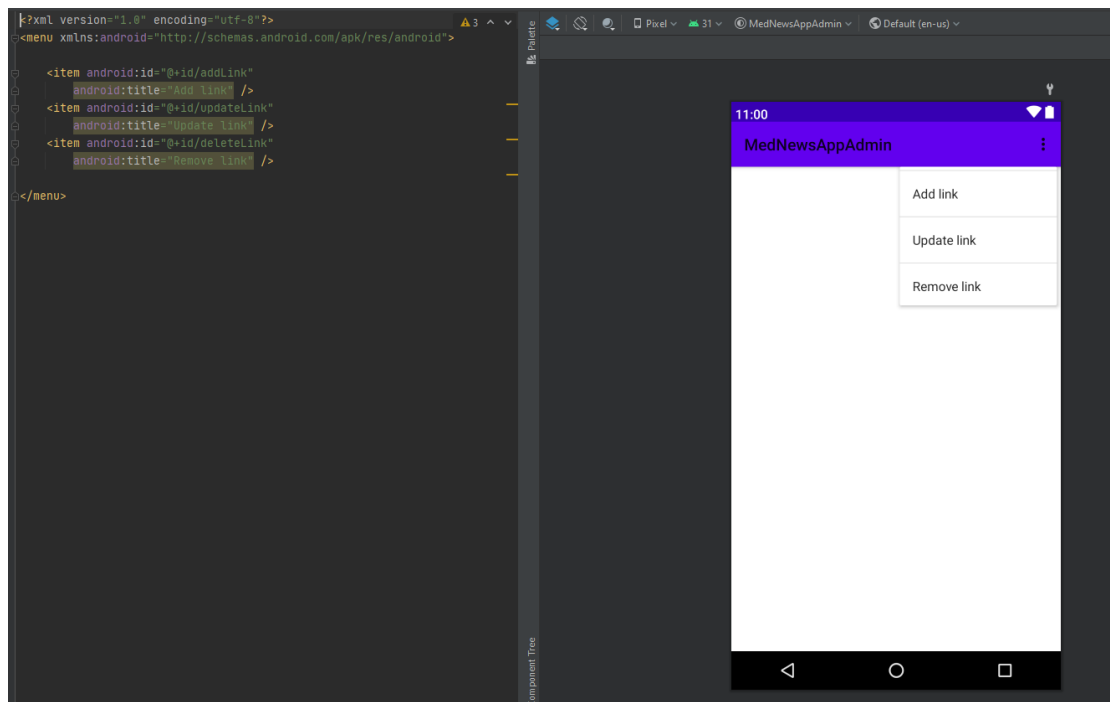
Κάποιες από αυτές:

- Room
- Kotlin Coroutines (Το coroutine είναι ένα μοτίβο σχεδίασης ταυτόχρονης λειτουργίας που μπορείτε να χρησιμοποιήσετε στο Android για να απλοποιήσετε τον κώδικα που εκτελείται ασύγχρονα. Στο Android, οι κορουτίνες βοηθούν στη διαχείριση μακροχρόνιων εργασιών που ενδέχεται διαφορετικά να αποκλείσουν το κύριο νήμα και να προκαλέσουν μη ανταπόκριση στην εφαρμογή σας.

- Retrofit
- Glide (για την εμφάνιση εικόνων)
- Firebase

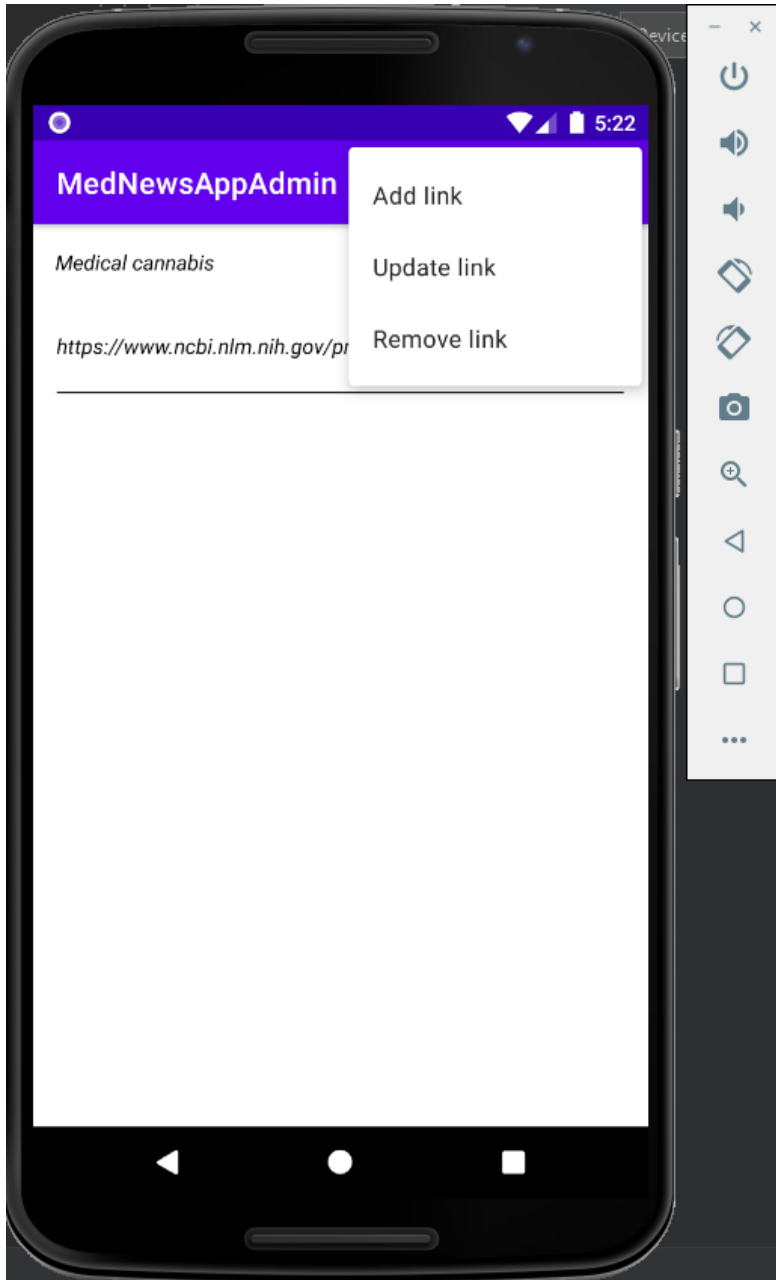
2.3.1 Δεύτερη Εφαρμογή(admin)

Τα άρθρα στην καρτέλα MustReadNews διαχειρίζονται από μια δεύτερη εφαρμογή, στην οποία θα έχει πρόσβαση ένας διαχειριστής και θα έχει την δυνατότητα να ανεβάζει, να επεξεργάζεται και να αφαιρεί άρθρα μέσα σε μια βάση δεδομένων-server που είναι σε αυτή την περίπτωση η Firebase. Τα στοιχεία που καθορίζουν το άρθρο είναι ο τίτλος και το url του άρθρου. Επιλέγον τα δεδομένα που επεξεργάζεται ο διαχειριστής εμφανίζονται και στην δική του εφαρμογή μέσα σε ένα RecyclerView για να μπορεί να διαβάσει τα δεδομένα της βάσης δεδομένων χωρίς να χρειαστεί να έχει πρόσβαση σε αυτή. Ωστόσο δεν του δίνεται η επιλογή να ανοίξει το άρθρο της λίστας σε WebView, αφού αυτός τα πρόσθεσε εξ' αρχής και έχει ήδη πρόσβαση σε αυτά.



Εικόνα 32: Admin App menu

Αρχικά έχουμε τρία Activities όπου γίνονται οι λειτουργίες Upload, update, delete και την Main που τις ενώνει. Επιλέγοντας σε μια από τις παραπάνω επιλογές ο admin μεταφέρεται στην αντίστοιχη δραστηριότητα.



Εικόνα 33: App View Admin Select

```

class UploadActivity : AppCompatActivity() {

    protected val uploadsCollectionRef = Firebase.firestore.collection( collectionPath: "uploads")

    override fun onCreate(savedInstanceState: Bundle?) {
        super.onCreate(savedInstanceState)
        setContentView(R.layout.activity_upload)

        button.setOnClickListener { it: View!
            val uploadTitle = editTextUploadTitle.text.toString()
            val uploadUrl = editTextUploadUrl.text.toString()
            val uploadPost = UploadLinkDb(uploadTitle, uploadUrl)
            upload(uploadPost)
        }
    }

    private fun upload(uploadPost: UploadLinkDb ) = CoroutineScope(Dispatchers.IO).launch { this: CoroutineScope

        try {

            uploadsCollectionRef.add(uploadPost).await()

            withContext(Dispatchers.Main) { this: CoroutineScope
                Toast.makeText( context: this@UploadActivity, text: "Successfully uploaded", Toast.LENGTH_LONG).show()
            }

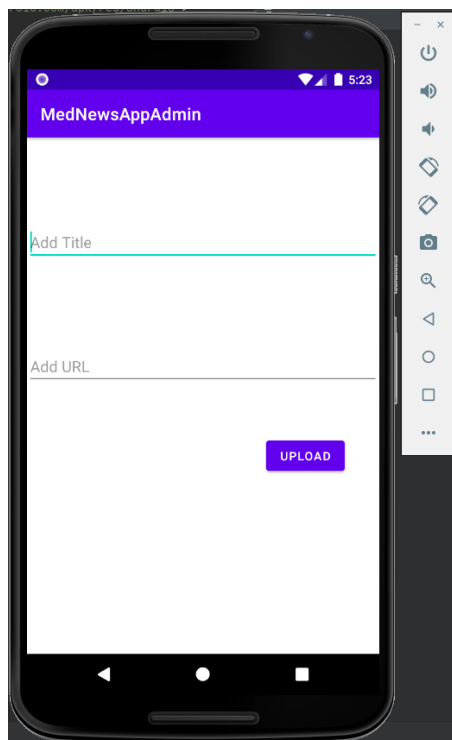
        }
        catch (e: Exception) {
            withContext(Dispatchers.Main) { this: CoroutineScope
                Toast.makeText( context: this@UploadActivity, e.message, Toast.LENGTH_LONG).show()
            }
        }

    }
}

```

Εικόνα 34: Upload Activity

Στην Upload Activity ο admin καταχωρεί δεδομένα στην βάση δεδομένων ανάλογα με το τι έχει εισάγει στα EditTexts του τίτλου και του Url.



Εικόνα 35:App View Upload

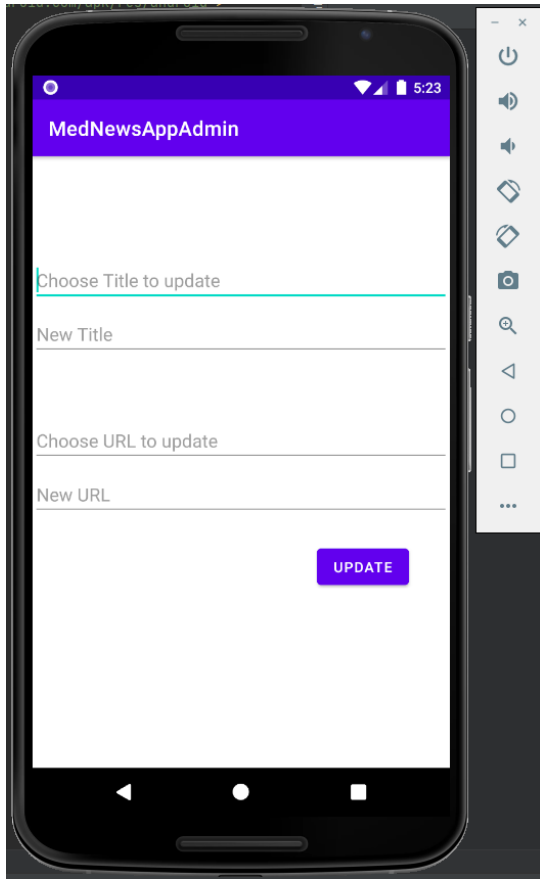
```

class UpdateActivity : AppCompatActivity() {
    protected val uploadsCollectionRef = Firebase.firestore.collection(collectionPath: "uploads")
    override fun onCreate(savedInstanceState: Bundle?) {
        super.onCreate(savedInstanceState)
        setContentView(R.layout.activity_update)
        buttonUpdate.setOnClickListener { // View
            val oldPost = getOldPost()
            val newPost = getNewPostMap()
            updatePost(oldPost, newPost)
        }
    }
    private fun getOldPost(): UploadLinkDb {
        val title = editTextTitle1.text.toString()
        val url = editTextUrl1.text.toString()
        return UploadLinkDb(title, url)
    }
    private fun getNewPostMap(): Map<String, Any> {
        val title = editTextUpdateTitle.text.toString()
        val url = editTextUpdateUrl.text.toString()
        val map = mutableMapOf<String, Any>()
        if(title.isNotEmpty()) {
            map["title"] = title
        }
        if(url.isNotEmpty()) {
            map["url"] = url
        }
        return map
    }
    private fun updatePost(post: UploadLinkDb, newPostMap: Map<String, Any>) = CoroutineScope(Dispatchers.IO).launch { // this: CoroutineScope
        val postQuery = uploadsCollectionRef
            .whereEqualTo("title", post.title)
            .get()
            .await()
        if(postQuery.documents.isNotEmpty()) {
            for(document in postQuery) {
                try{
                    uploadsCollectionRef.document(document.id).set(
                        newPostMap,
                        SetOptions.merge()
                    ).await()
                }
            }
        }
    }
}

```

Εικόνα 36: Update Activity

Στην Update Activity ο admin έχει την δυνατότητα να επεξεργαστεί τα στοιχεία που έχει ήδη καταχωρήσει, βασική προϋπόθεση για αυτή την λειτουργία είναι να ξέρει τον τίτλο από το άρθρο που θα επεξεργαστεί.



Εικόνα 37:App View Update

```

class DeleteActivity : AppCompatActivity() {

    protected val uploadsCollectionRef = Firebase.firestore.collection(collectionPath: "uploads")

    override fun onCreate(savedInstanceState: Bundle?) {
        super.onCreate(savedInstanceState)
        setContentView(R.layout.activity_delete)

        buttonDelete.setOnClickListener { it: View?
            val oldPost = getOldPosts()
            delete(oldPost)
        }
    }

    private fun getOldPosts(): UploadLinkDb {
        val title = editTextDeleteTitle.text.toString()
        val url = editTextDeleteUrl.text.toString()
        return UploadLinkDb(title, url)
    }

    private fun delete(deletePost: UploadLinkDb) = CoroutineScope(Dispatchers.IO).launch { this: CoroutineScope

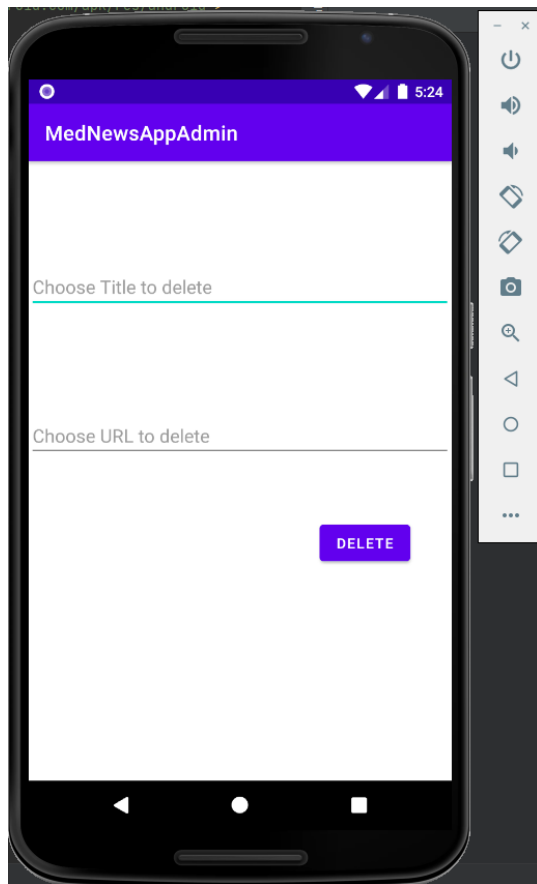
        val uploadQuery = uploadsCollectionRef
            .whereEqualTo(field: "title", deletePost.title)
            .get()
            .await()

        if (uploadQuery.documents.isNotEmpty()) {
            for (document in uploadQuery) {
                try {
                    uploadsCollectionRef.document(document.id).delete().await()
                    withContext(Dispatchers.Main) { this: CoroutineScope
                        Toast.makeText(context: this@DeleteActivity, text: "Deleted successfully", Toast.LENGTH_LONG).show()
                    }
                } catch (e: Exception) {
                    withContext(Dispatchers.Main) { this: CoroutineScope
                        Toast.makeText(context: this@DeleteActivity, e.message, Toast.LENGTH_LONG).show()
                    }
                }
            }
        } else {
            withContext(Dispatchers.Main) { this: CoroutineScope
                Toast.makeText(context: this@DeleteActivity, text: "No upload found", Toast.LENGTH_LONG).show()
            }
        }
    }
}

```

Εικόνα 38: Delete Activity

Στην Delete Activity ο admin μπορεί να διαγράψει δεδομένα από την βάση δεδομένων, το μόνο που πρέπει να γνωρίζει είναι ο τίτλος του άρθρου που θέλει να διαγράψει.

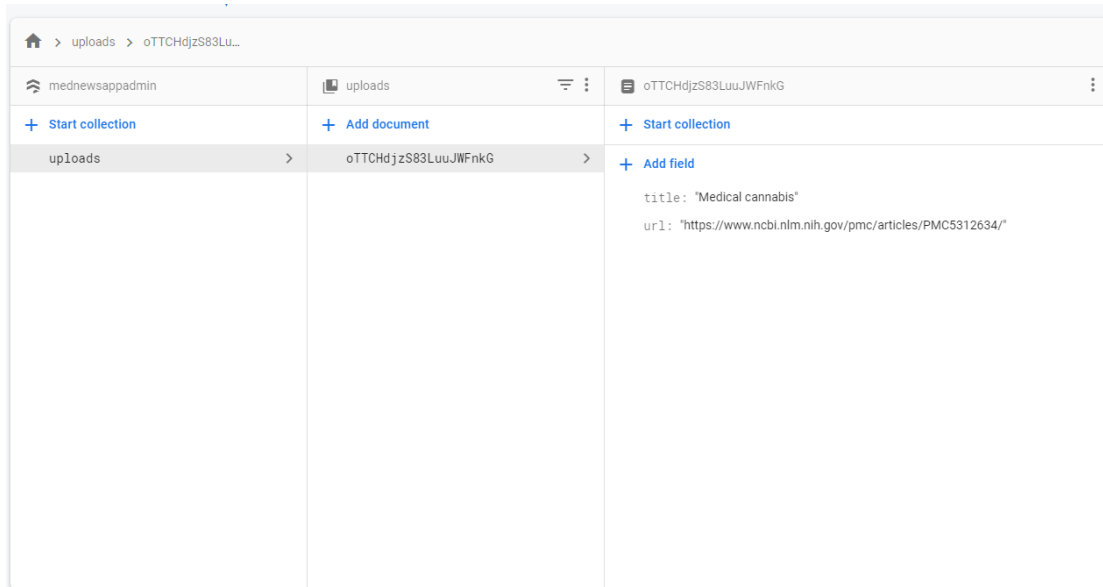


Εικόνα 39:App View Delete

```
data class UploadLinkDb(  
    var title: String? = null,  
    var url: String? = null  
)
```

Εικόνα 40:Database

Τα δεδομένα της εφαρμογής και της Βάσης δεδομένων Firestore επικοινωνούν με αυτή την κλάση.



Εικόνα 41:Firestore Firebase

Έτσι μοιάζει η βάση δεδομένων μας, κάθε νέο στοιχείο τύπου Upload έχει δύο στοιχεία που το χαρακτηρίζουν, έναν τίτλο και ένα url.

```
package com.example.mednewsappadmin.adapter

import ...

class UploadAdapter ( private val uploadLinkList: ArrayList<UploadLinkDb>
): RecyclerView.Adapter<UploadAdapter.TextViewHolder>() {
    inner class TextViewHolder(itemView: View): RecyclerView.ViewHolder(itemView)

    override fun onCreateViewHolder(parent: ViewGroup, viewType: Int): TextViewHolder {
        return TextViewHolder(
            LayoutInflater.from(parent.context).inflate(R.layout.item_upload_link, parent, attachToRoot: false)
        )
    }

    override fun onBindViewHolder(holder: TextViewHolder, position: Int) {

        val uploadLinks: UploadLinkDb = uploadLinkList[position]

        holder.itemView.upTitle.text = uploadLinks.title
        holder.itemView.upUrl.text = uploadLinks.url

    }

    override fun getItemCount(): Int {
        return uploadLinkList.size
    }
}
```

Εικόνα 42:RecyclerView Adapter

Φυσικά με κάθε recyclerView αντιστοιχεί και ένα Adapter με το οποίο αρχικοποιούμε και στην προκύπτουσα περίπτωση τοποθετούμε τα δεδομένα από την βάση δεδομένων στα TextViews της εφαρμογής για να εμφανιστούν σαν λίστα στην αρχική και στη συνέχεια στην εφαρμογή του χρήστη στο Fragment MustReadNews.

```
class MainActivity : AppCompatActivity() {  
  
    private lateinit var myAdapter: UploadAdapter  
    private lateinit var uploadLinkList: ArrayList<UploadLinkDb>  
    private lateinit var db: FirebaseFirestore  
    protected val uploadsCollectionRef = Firebase.firestore.collection( collectionPath: "uploads")  
  
    override fun onCreate(savedInstanceState: Bundle?) {  
        super.onCreate(savedInstanceState)  
        setContentView(R.layout.activity_main)  
  
        uploadLink.layoutManager = LinearLayoutManager( context: this)  
        uploadLink.setHasFixedSize(true)  
  
        uploadLinkList = arrayListOf()  
  
        myAdapter = UploadAdapter(uploadLinkList)  
        uploadLink.adapter = myAdapter  
  
        EventChangeListener()  
    }  
  
    override fun onCreateOptionsMenu(menu: Menu?): Boolean {  
        val inflater = menuInflater  
        inflater.inflate(R.menu.add_link, menu)  
  
        return super.onCreateOptionsMenu(menu)  
    }  
  
    override fun onOptionsItemSelected(item: MenuItem): Boolean {  
  
        if(item.itemId == R.id.addLink) {  
            val intent = Intent(applicationContext, UploadActivity::class.java)  
            startActivity(intent)  
        }  
        if(item.itemId == R.id.deleteLink) {  
            val intent = Intent(applicationContext, DeleteActivity::class.java)  
            startActivity(intent)  
        }  
        if(item.itemId == R.id.updateLink) {  
            val intent = Intent(applicationContext, UpdateActivity::class.java)  
            startActivity(intent)  
        }  
    }  
}
```

Εικόνα 43: MainActivity code

```

        val intent = Intent(applicationContext, UpdateActivity::class.java)
        startActivity(intent)
    }
    return super.onOptionsItemSelected(item)
}

private fun EventChangeListener() {
    db = FirebaseFirestore.getInstance()
    db.collection( collectionPath: "uploads").
        addSnapshotListener(object : EventListener<QuerySnapshot>{
            override fun onEvent(value: QuerySnapshot?, error: FirebaseFirestoreException?
            ) {
                if(error != null) {
                    Log.e( tag: "Firestore Error", error.message.toString())
                    return
                }
                var i: Int = 0
                for(dc : DocumentChange in value?.documentChanges!!) {
                    if(dc.type == DocumentChange.Type.ADDED) {
                        uploadLinkList.add(dc.document.toObject(UploadLinkDb::class.java))
                    }
                    if(dc.type == DocumentChange.Type.MODIFIED) {
                        uploadLinkList.contains(dc.document.toObject(UploadLinkDb::class.java))
                    }
                    if(dc.type == DocumentChange.Type.REMOVED) {
                        uploadLinkList.remove(dc.document.toObject(UploadLinkDb::class.java))
                    }
                }
                myAdapter.notifyDataSetChanged()
            }
        })
}
}
}

```

Εικόνα 44: Main Activity functions

Στην Main Activity αρχικοποιούμε το RecyclerView και το συνδέουμε με το Adapter. Επίσης έχουμε συνάρτηση που πραγματοποιεί την επικοινωνία των κουμπιών του μενού στα αντίστοιχα Activities. Τέλος μια συνάρτηση η οποία ανανεώνει την λίστα μας με κάθε αλλαγή που γίνεται στην βάση δεδομένων.

Κεφάλαιο 3

3.1 Συμπεράσματα

Συνοψίζοντας, με την βοήθεια των ερευνών και των πειραμάτων μπορούμε να κατανοήσουμε το πως δουλεύει μια ουσία. Η φαρμακευτική κάνναβη δεν είναι εξαίρεση. Όπως γίνονται δοκιμές για κάθε φάρμακο για κάθε περίπτωση με σωστές δοσολογίες. Με περαιτέρω έρευνα και δοκιμές, θα μπορούσε κάποια μέρα η φαρμακευτική κάνναβη να αντικαταστήσει ορισμένα φάρμακα λόγω αποτελεσματικότητας. Ένα θετικό της κάνναβης είναι ότι ανήκει στα βότανα και είναι εύκολο να αποκτηθεί καλλιεργώντας την. Αρχικά με την σωστή ενημέρωση των ιατρών, των επιστημόνων, ακόμα και του απλού πολίτη, θα μπορούσε να απενοχοποιηθεί και να χρησιμοποιηθεί σωστά.

Στόχος της διπλωματικής μου εργασίας και κατ'επέκταση της εφαρμογής μου, ήταν να ενημερωθώ πρώτα έγω για την φαρμακευτική κάνναβη, για το τι είναι, που και πότε έχει χρησιμοποιηθεί και τα θετικά και τα αρνητικά της. Έπειτα με την βοήθεια της τεχνολογίας να παραπέμψω όλο τον κόσμο να ενημερωθεί αντίστοιχα, χωρίς να χρειάζεται να ψάξει σε έμπιστες πηγες, σε επιστημονικές κοινότητες, εφόσον η εφαρμογή το κάνει ήδη γι' αυτόν. Αρκεί μόνο να την χρησιμοποιήσει.

Με την ολοκλήρωση της εργασίας εξοικειώθηκα με προγραμματισμό εφαρμογών για κινητές συσκευές στο περιβάλλον Android studio, χρησιμοποιώντας την γλώσσα προγραμματισμού Kotlin. Επίσης με την αλληλεπίδραση με βάσεις δεδομένων και διεπαφες διαδικτύου. Με την βοήθεια των εργαλείων και των γνώσεων δημιουργήθηκε αυτή η εφαρμογή from scratch.

3.2 Μελλοντικές λειτουργίες και επεκτάσεις

Για μελλοντικές λειτουργίες για την εφαρμογή του χρήστη μπορούν να γίνουν οι εξής επεκτάσεις:

1. Λειτουργία push notification για να ενημερώνεται ο χρήστης όταν υπάρχει κάποιο καινούργιο άρθρο από τον admin
2. Μια λειτουργία chat room ή τύπου forum για να μπορούν οι χρήστες να αλληλεπιδρούν μεταξύ τους και να ανταλλάζουν

- γνώμες, απόψεις, γνώσεις αν υπάρχει μέσα στην συζήτηση κάποιος ειδήμονας. Ή και ακόμα να υπάρχουν ομάδες ειδικών που να διαχειρίζονται αυτά τα δωμάτια συζητήσεων και να λύνουν απορίες, να συζητούν τους προβληματισμούς των χρηστών.
3. Να γίνει εφαρμογή για ασθενή που χρησιμοποιεί κάνναβη και να έχει άμεση επαφή με τον γιατρό του.
 4. Να εισαχθεί λίστα με βίντεο από ειδήσεις , ντοκιμαντέρ ή διαλέξεις πάνω στο θέμα της κάνναβης, επειδή πιστεύω ότι η προβολή κάποιου βίντεο είναι πιο εύκολη από την ανάγνωση.

Βιβλιογραφία

- 1. [https://el.wikipedia.org/wiki/%CE%9A%CE%AC%CE%BD%CE%BD%CE%B1%CE%B2%CE%B7_\(%CF%86%CE%AC%CF%81%CE%BC%CE%B1%CE%BA%CE%BF\)](https://el.wikipedia.org/wiki/%CE%9A%CE%AC%CE%BD%CE%BD%CE%B1%CE%B2%CE%B7_(%CF%86%CE%AC%CF%81%CE%BC%CE%B1%CE%BA%CE%BF))
- 2. Hemp Oil" <http://www.innvista.com/health/foods/hemp/hempoil.htm> [Αρχειοθετήθηκε](#) 2012-09-17 στο [Wayback Machine](#).. InnVista. November 2005. Retrieved November 18, 2006.
- 3. [https://www.klimaka.org.gr/farmakeutiki-kannavi-kai-psuxiki-igeia-klimaka/.](https://www.klimaka.org.gr/farmakeutiki-kannavi-kai-psuxiki-igeia-klimaka/)
- [The Medicinal Cannabis Treatment Agreement: Providing Information to Chronic Pain Patients via a Written Document](#)

Barth Wilsey, J. Hampton Atkinson, Thomas D. Marcotte, Igor Grant

Clin J Pain. Author manuscript; available in PMC 2016 Dec 1.

Published in final edited form as: Clin J Pain. 2015 Dec; 31(12): 1087–1096. doi: 10.1097/AJP.0000000000000145

PMCID:

PMC4417655

- 5. DEVANE W.A., HANUS L., BREUER A., PERTWEE R.G., STEVENSON L.A., GRIFFIN G., GIBSON D., MANDELBAUM A., ETINGER A., MECHOULAM R. Isolation and structure of a brain constituent that binds to the cannabinoid receptor. *Science*. 1992;**258**:1946–1949. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
- 6. MATSUDA L.A., LOLAIT S.J., BROWNSTEIN M.J., YOUNG A.C., BONNER T.I. Structure of a cannabinoid receptor and functional expression of the cloned cDNA. *Nature*. 1990;**346**:561–564. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
- 7. MUNRO S., THOMAS K.L., ABU-SHAAR M. Molecular characterization of a peripheral receptor for cannabinoids. *Nature*. 1993;**365**:61–65. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
- 8. DI MARZO V., BREIVOGEL C.S., TAO Q., BRIDGEN D.T., RAZDAN R.K., ZIMMER A.M., ZIMMER A., MARTIN B.R. Levels, metabolism, and pharmacological activity of anandamide in CB(1) cannabinoid receptor knockout mice: evidence for non-CB(1), non-CB(2) receptor-mediated actions of anandamide in mouse brain. *J. Neurochem*. 2000;**75**:2434–2444. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
- 9. SUGIURA T., KONDO S., SUKAGAWA A., NAKANE S., SHINODA A., ITOH K., YAMASHITA A., WAKU K. 2-Arachidonoylglycerol: a possible endogenous cannabinoid receptor ligand in brain. *Biochem. Biophys. Res. Commun*. 1995;**215**:89–97. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
- 10. KUNOS G., JARAI Z., BATKAI S., GOPARAJU S.K., ISHAC E.J., LIU J., WANG L., WAGNER J.A. Endocannabinoids as cardiovascular modulators. *Chem. Phys. Lipids* 2000;**108**:159–168. Review [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
- 11. MACCARRONE M., LORENZON T., BARI M., MELINO G., FINAZZI-AGRÒ A. Anandamide induces apoptosis in human cells *via* vanilloid

receptors. Evidence for a protective role of cannabinoid receptors. *J. Biol. Chem.* 2000;**275**:31938–31945. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]

- 12. HOWLETT A.C., QUALY J.M., KHACHATRIAN L.L. Involvement of Gi in the inhibition of adenylate cyclase by cannabimimetic drugs. *Mol. Pharmacol.* 1986;**29**:307–313. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
- 13. BOUABOULA M., POINOT-CHAZEL C., BOURRIE B., CANAT X., CALANDRA B., RINALDI-CARMONA M., LE FUR G., CASELLAS P. Activation of mitogen-activated protein kinases by stimulation of the central cannabinoid receptor CB1. *Biochem J.* 1995;**312** (Part 2):637–641. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
- 14. MACKIE K., HILLE B. Cannabinoids inhibit N-type calcium channels in neuroblastoma-glioma cells. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 1992;**89**:3825–3829. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
- 15. GALIEGUE S., MARY S., MARCHAND J., DUSSOSSOY D., CARRIERE D., CARAYON P., BOUABOULA M., SHIRE D., LE FUR G., CASELLAS P. Expression of central and peripheral cannabinoid receptors in human immune tissues and leukocyte subpopulations. *Eur. J. Biochem.* 1995;**232**:54–61. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
- 16. BERRENDERO F., SEPE N., RAMOS J.A., DI MARZO V., FERNANDEZ-RUIZ J.J. Analysis of cannabinoid receptor binding and mRNA expression and endogenous cannabinoid contents in the developing rat brain during late gestation and early postnatal period. *Synapse.* 1999;**33**:181–191. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
- 17. FELDER C.C., GLASS M. Cannabinoid receptors and their endogenous agonists *Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol.* 1998;**38**:179–200. Review [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
- 18. STRAIKER A., STELLA N., PIOMELLI D., MACKIE K., KARTEN H.J., MAGUIRE G. Cannabinoid CB1 receptors and ligands in vertebrate retina: localization and function of an endogenous signaling system. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 1999;**96**:14565–14570. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]

- 19. LIU J., GAO B., MIRSHAHI F., SANYAL A.J., KHANOLKAR A.D., MAKRIYANNIS A., KUNOS G. Functional CB1 cannabinoid receptors in human vascular endothelial cells. *Biochem J.* 2000;**346**:835–840. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]

- 20. PERTWEE R.G. Cannabinoid receptor ligands: clinical and neuropharmacological considerations, relevant to future drug discovery and development. *Expert. Opin. Investig. Drugs.* 2000;**9**:1553–1571. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]

- 21. COTA D., MARSICANO G., TSCHOP M., GRUBLER Y., FLACHSKAMM C., SCHUBERT M., AUER D., YASSOURIDIS A., THONE-REINEKE C., ORTMANN S., TOMASSONI F., CERVINO C., NISOLI E., LINTHORST A.C., PASQUALI R., LUTZ B., STALLA G.K., PAGOTTO U. The endogenous cannabinoid system affects energy balance *via* central orexigenic drive and peripheral lipogenesis. *J. Clin. Invest.* 2003;**112**:423–431. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
- 22. LYNN A.B., HERKENHAM M. Localization of cannabin receptors and nonsaturable high-density cannabinoid binding sites in peripheral tissues of the rat: implications for receptor-mediated immune modulation by cannabinoids. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 1994;**268**:1612–1623. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]

- 23. HOWLETT A.C., BARTH F., BONNER T.I., CABRAL G., CASELLAS P., DEWANE W.A., FELDE C.C., HERKENHAM M., MACKIE K., MARTIN B.R., MECHOULAM R., PERTWEE R.G. International Union of Pharmacology. XXVII. Classification of cannabinoid receptors. *Pharmacol. Rev.* 2002;**54**:161–202. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
- 24. KEARN C.S., HILLARD C.J. *Rat microglial cells express the peripheral-type cannabinoid receptor (CB2) which is negatively coupled to adenylyl cyclase* 1997International Cannabinoid Research Society: Burlington, VT; Symposium on Cannabinoids, Vol. 1, p. 61 [[Google Scholar](#)]

- 25. WALTER L., FRANKLIN A., WITTING A., WADE C., XIE Y., KUNOS G., MACKIE K., STELLA N. Non-psychotropic cannabinoid receptors regulate microglial cell migration. *J. Neurosci.* 2003;**23**:1398–1405. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]

- 26. NUNEZ E., BENITO C., PAZOS M.R., BARBACHANO A., FAJARDO O., GONZALEZ S., TOLON R.M., ROMERO J. Cannabinoid CB2 receptors are expressed by perivascular microglial cells in the human brain: an

- immunohistochemical study. *Synapse*. 2004;**53**:208–213. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
- 27. CASANOVA M.L., BLAZQUEZ C., FERNANDEZ-ACENERO M.J., VILLANUEVA C., JORCANO J., GUZMAN M. *CB1 and CB2 receptors are expressed in the skin and their activation inhibits the growth of skin cancer cells* 2001 International Cannabinoid Research Society: Burlington, VT; Symposium on Cannabinoids, Vol. 1, p. 151 [[Google Scholar](#)]
 - 28. DI MARZO V., BIFULCO M., DE PETROCELLIS L. The endocannabinoid system and its therapeutic exploitation *Nat. Rev. Drug Discov*. 2004;**3**:771–784. Review [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
 - 29. CARAYON P., MARCHAND J., DUSSOSSOY D., DEROCQ J.M., JBILO O., BORD A., BOUABOULA M., GALIEGUE S., MONDIERE P., PENARIER G., FUR G.L., DEFRANCE T., CASELLAS P. Modulation and functional involvement of CB2 peripheral cannabinoid receptors during B-cell differentiation. *Blood*. 1998;**92**:3605–3615. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
 - 30. JORDA M.A., RAYMAN N., TAS M., VERBAKEL S.E., BATTISTA N., VAN LOM K., LOWENBERG B., MACCARRONE M., DELWEL R. The peripheral cannabinoid receptor Cb2, frequently expressed on AML blasts, either induces a neutrophilic differentiation block or confers abnormal migration properties in a ligand-dependent manner. *Blood*. 2004;**104**:526–534. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
 - 31. VALK PJ., HOL S., VANKAN Y., IHLE J.N., ASKEW D., JENKINS N.A., GILBERT D.J., COPELAND N.G., DE BOTH N.J., LOWENBERG B., DELWEL R. The genes encoding the peripheral cannabinoid receptor and alpha-l-fucosidase are located near a newly identified common virus integration site, Evi1. *J. Virol*. 1997;**71**:6796–6804. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
 - 32. MCALLISTER S.D., GLASS M. CB(1) and CB(2) receptor-mediated signalling: a focus on endocannabinoids. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids*. 2002;**66**:161–171. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
 - 33. MECHOULAM R., PANIKASHVILI D., SHOHAMI E. Cannabinoids and brain injury: therapeutic implications. *Trends Mol. Med*. 2002;**8**:58–61. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]

- 34. MECHOULAM R., BEN-SHABAT S., HANUS L., LIGUMSKY M., KAMINSKI N.E., SCHATZ A.R., GOPHER A., ALMOG S., MARTIN B.R., COMPTON D.R., PERTWEE R.G., GRIFFIN G., BAYEWITCH M., BARG J., VOGEL Z. Identification of an endogenous 2-monoglyceride, present in canine gut, that binds to cannabinoid receptors. *Biochem. Pharmacol.* 1995;**50**:83–90. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]

- 35. DI MARZO V. Endocannabinoids and other fatty acid derivatives with cannabimimetic properties: biochemistry and possible physiopathological relevance. *Biochim. Biophys. Acta.* 1998;**1392**:153–175. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]

- 36. MACCARRONE M., FINAZZI-AGRÒ A. Endocannabinoids and their actions. *Vitam. Horm.* 2002;**65**:225–255. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]

- 37. MACDONALD J.C., VAUGHAN C.W. Cannabinoids act backwards. *Nature.* 2001;**410**:527–530. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]

- 38. SCHLICKER E., KATHMANN M. Modulation of transmitter release via presynaptic cannabinoid receptors *Trends Pharmacol. Sci.* 2001;**22**:565–572. Review [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]

- 39. GUZMAN M., SANCHEZ C., GALVE-ROPERH I. Control of the cell survival/death decision by cannabinoids. *J. Mol. Med.* 2001b;**78**:613–625. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]

- 40. PIOMELLI D., GIUFFRIDA A., CALIGNANO A., RODRIGUEZ DE FONSECA F. The endocannabinoid system as a target for therapeutic drugs. *Trends Pharmacol. Sci.* 2000;**21**:218–224. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]

- 41. PORTER A.C., FELDER C.C. The endocannabinoid nervous system: unique opportunities for therapeutic intervention. *Pharmacol. Ther.* 2001;**90**:45–60. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]

- 42. JOY J.E., WATSON S.J., JR, BENSON J.A., JR *Marijuana and Medicine-assessing the Science Base* 1999 Washington, D.C.: Institute of Medicine-National Academy Press; eds [[Google Scholar](#)]

- 43. BAKER D., PRYCE G., GIOVANNONI G., THOMPSON A.J..The therapeutic potential of cannabis *Lancet Neurol.* 2003;2291–298.Review [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
- 44. GUZMAN M. Cannabinoids: potential anticancer agents. *Nat. Rev. Cancer.* 2003;3:745–755. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
- 45. MENDIZABAL V.E., ADLER-GRASCHINSKY E.Cannabinoid system as a potential target for drug development in the treatment of cardiovascular disease *Curr. Vasc. Pharmacol.* 2003;1301–313.Review [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
- 46. KUNOS G., PACHER P. Cannabinoids cool the intestine. *Nat. Med.* 2004;10:678–679. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
- 47. TOMIDA I., PERTWEE R.G., AZUARA-BLANCO A. Cannabinoids and glaucoma. *Br. J. Ophthalmol.* 2004;88:708–713. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
- 48. National Conference of State Legislatures. *State medical marijuana laws.* Nov 9, 2016. [Accessed November 29, 2016]. Available at: ncsl.org/research/health/state-medical-marijuana-laws.aspx.
- 49. Marijuana Policy Project. *State-by-state medical marijuana laws.* 2015. [Accessed August 10, 2016]. Available at: www.mpp.org/issues/medical-marijuana/stateby-state-medical-marijuana-laws/state-by-state-medical-marijuanalaws-report.
- 50. *25 legal medical marijuana states and DC: laws, fees, and possession limits.* [Accessed August 10, 2016]. Available at: <http://medicalmarijuana.procon.org/view.resource.php?resourceID=000881#DC>.
- 51. <http://medicalmarijuana.procon.org/view.resource.php?resourceID=000883>
- BIFULCO M., DI MARZO V. Targeting the endocannabinoid system in cancer therapy: a call for further research. *Nat. Med.* 2002;8:547–550. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
- GUZMAN M., SANCHEZ C., GALVE-ROPERH I.Cannabinoids and cell fate *Pharmacol. Ther.* 2002;95:175–184.Review [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
- HALL W.D., MACPHEE D. Cannabis use and cancer. *Addiction.* 2002;97:243–247. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
- CHAN P.C., SILLS R.C., BRAUN A.G., HASEMAN J.K., BUCHER J.R. Toxicity and carcinogenicity of delta 9-tetrahydrocannabinol in Fischer rats and B6C3F1 mice. *Fundam. Appl. Toxicol.* 1996;30:109–117. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]

- MACPHEE D. Effects of marijuana on cell nuclei: a review of the literature relating to the genotoxicity of cannabis *The Health Effects of Cannabis* 1999 Toronto: Centre for Addiction and Mental Health; 435–458. ed. Kalant H, Corrigall W, Hall WD & Smart R. pp [Google Scholar]
- MARSELOS M., KARAMANAKOS P. Mutagenicity, developmental toxicity and carcinogenicity of cannabis. *Addict Biol.* 1999;**4**:5–12. [PubMed] [Google Scholar]
- BARSKY S.H., ROTH M.D., KLEERUP E.C., SIMMONS M., TASHKIN D.P. Histopathologic and molecular alterations in bronchial epithelium in habitual smokers of marijuana, cocaine, and/or tobacco. *J. Natl. Cancer Inst.* 1998;**90**:1198–1205. [PubMed] [Google Scholar]
- ROTH M.D., MARQUES-MAGALLANES J.A., YUAN M., SUN W., TASHKIN D.P., HANKINSON O. Induction and regulation of the carcinogen-metabolizing enzyme CYP1A1 by marijuana smoke and delta (9)-tetrahydrocannabinol. *Am. J. Resp. Cell Mol. Biol.* 2001;**24**:339–344. [PubMed] [Google Scholar]
- SARAFIAN T.A., TASHKIN D.P., ROTH M.D. Marijuana smoke and delta(9)-tetrahydrocannabinol promote necrotic cell death but inhibit Fas-mediated apoptosis. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 2001;**174**:264–272. [PubMed] [Google Scholar]
- SARAFIAN T.A., MAGALLANES J.A., SHAU H., TASHKIN D., ROTH M.D. Oxidative stress produced by marijuana smoke. An adverse effect enhanced by cannabinoids. *Am. J. Respir Cell Mol. Biol.* 1999;**20**:1286–1293. [PubMed] [Google Scholar]
- SRIVASTAVA M.D., SRIVASTAVA B.I., BROUHARD B. Delta9 tetrahydrocannabinol and cannabidiol alter cytokine production by human immune cells. *Immunopharmacology.* 1998;**40**:179–185. [PubMed] [Google Scholar]
- ZHU L.X., SHARMA S., STOLINA M., GARDNER B., ROTH M.D., TASHKIN D.P., DUBINETT S.M. Delta-9-tetrahydrocannabinol inhibits antitumor immunity by a CB2 receptor-mediated, cytokine-dependent pathway. *J. Immunol.* 2000;**165**:373–380. [PubMed] [Google Scholar]
- HALL W., MACDONALD C., CURROW D. Cannabinoids and cancer: causation, remediation, and palliation *Lancet Oncol.* 2005;**6**:35–42. Review [PubMed] [Google Scholar]
- MCALLISTER S.D., CHAN C., TAFT R.J., LUU T., ABOOD M.E., MOORE D.H., ALDAPE K., YOUNT G. Cannabinoids selectively inhibit proliferation and induce death of cultured human glioblastoma multiforme cells. *J. Neurooncol.* 2005;**74**:31–40. [PubMed] [Google Scholar]
- DE PETROCELLIS L., MELCK D., PALMISANO A., BISOGNO T., LAEZZA C., BIFULCO M., DI MARZO V. The endogenous cannabinoid anandamide inhibits human breast cancer cell proliferation. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 1998;**95**:8357–8380. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
- MELCK D., DE PETROCELLIS L., ORLANDO P., BISOGNO T., LAEZZA C., BIFULCO M., DI MARZO V. Suppression of nerve growth factor Trk receptors and prolactin receptors by endocannabinoids leads to inhibition of human breast and prostate cancer cell proliferation. *Endocrinology.* 2000;**141**:118–126. [PubMed] [Google Scholar]

- MCKALLIP R.J., NAGARKATTI M., NAGARKATTI P.S. Delta-9-tetrahydrocannabinol enhances breast cancer growth and metastasis by suppression of the antitumor immune response. *J. Immunol.* 2005;**174**:3281–3289. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
- MIMEAULT M., POMMERY N., WATTEZ N., BAILLY C., HENICHART JP. Anti-proliferative and apoptotic effects of anandamide in human prostatic cancer cell lines: implication of epidermal growth factor receptor down-regulation and ceramide production. *Prostate.* 2003;**56**:1–12. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
- RUIZ L., MIGUEL A., DIAZ-LAVIADA I. Delta9-tetrahydrocannabinol induces apoptosis in human prostate PC-3 cells *via* a receptor-independent mechanism. *FEBS Lett.* 1999;**458**:400–404. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
- SANCHEZ M.G., SANCHEZ A.M., RUIZ-LLORENTE L., DIAZ-LAVIADA I. Enhancement of androgen receptor expression induced by (*R*)-methanandamide in prostate LNCaP cells. *FEBS Lett.* 2003;**555**:561–566. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
- GALVE-ROPERH I., SANCHEZ C., CORTES M.L., DEL PULGAR T.G., IZQUIERDO M., GUZMAN M. Anti-tumoral action of cannabinoids: involvement of sustained ceramide accumulation and extracellular signal-regulated kinase activation. *Nat. Med.* 2000;**6**:313–319. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
- SANCHEZ C., DE CEBALLOS M.L., DEL PULGAR T.G., RUEDA D., CORBACHO C., VELASCO G., GALVE-ROPERH I., HUFFMAN J.W., RAMON Y CAJAL S., GUZMAN M. Inhibition of glioma growth *in vivo* by selective activation of the CB(2) cannabinoid receptor. *Cancer Res.* 2001a;**61**:5784–5789. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
- SANCHEZ C., RUEDA D., SEGUI B., GALVE-ROPERH I., LEVADE T., GUZMAN M. The CB(1) cannabinoid receptor of astrocytes is coupled to sphingomyelin hydrolysis through the adaptor protein fan. *Mol. Pharmacol.* 2001b;**59**:955–959. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
- ELLERT-MIKLASZEWSKA A., KAMINSKA B., KONARSKA L. Cannabinoids down-regulate PI3K/Akt and Erk signalling pathways and activate proapoptotic function of Bad protein. *Cell Signal.* 2005;**17**:25–37. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
- BIFULCO M., LAEZZA C., PORTELLA G., VITALE M., ORLANDO P., DE PETROCELLIS L., DI MARZO V. Control by the endogenous cannabinoid system of ras oncogene-dependent tumor growth. *FASEB J.* 2001;**15**:2745–2747. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
- CASANOVA M.L., BLAZQUEZ C., MARTINEZ-PALACIO J., VILLANUEVA C., FERNANDEZ-ACENERO M.J., HUFFMAN J.W., JORCANO J.L., GUZMAN M. Inhibition of skin tumor growth and angiogenesis *in vivo* by activation of cannabinoid receptors. *J. Clin. Invest.* 2003;**111**:43–50. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
- BLAZQUEZ C., CASANOVA M.L., PLANAS A., DEL PULGAR T.G., VILLANUEVA C., FERNANDEZ-ACENERO M.J., ARAGONES J., HUFFMAN J.W., JORCANO J.L., GUZMAN M. Inhibition of tumor angiogenesis by cannabinoids. *FASEB J.* 2003;**17**:529–531. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
- HART S., FISCHER O.M., ULLRICH A. Cannabinoids induce cancer cell proliferation *via* tumor necrosis factor alpha-converting enzyme

- (TACE/ADAM17)-mediated transactivation of the epidermal growth factor receptor. *Cancer Res.* 2004;**64**:1943–1950. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
- GRIMALDI C., PISANTI S., LAEZZA C., MALFITANO A.M., SANTORO A., VITALE M., CARUSO M.G., NOTARNICOLA M., IACUZZO I., PORTELLA G., DI MARZO V., BIFULCO M. Anandamide inhibits adhesion and migration of breast cancer cells. *Exp. Cell. Res.* 2006;**312**:363–373. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
 - SARFARAZ S., AFAQ F., ADHAMI V.M., MUKHTAR H. Cannabinoid receptor as a novel target for the treatment of prostate cancer. *Cancer Res.* 2005;**65**:1635–1641. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
 - 55. Lynch ME, Campbell F. Cannabinoids for treatment of chronic noncancer pain: a systematic review of randomized trials. *Br J Clin Pharmacol.* 2011;**72**:735–744. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
 - 56. Smith LA, Azariah F, Lavender VTC, et al. Cannabinoids for nausea and vomiting in adults with cancer receiving chemotherapy. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015 Nov 12;(11):CD009464. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
 - 57. Gloss D, Vickrey B. Cannabinoids for epilepsy. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014 Mar 5;(3):CD009270. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
 - 58. American Academy of Neurology. *Efficacy and safety of the therapeutic use of medical marijuana (cannabis) in selected neurologic disorders.* [Accessed August 16, 2016]. Available at: www.aan.com/Guidelines/home/Get-GuidelineContent/651.
 - 59. van den Elsen GA, Ahmed AI, Lammers M, et al. Efficacy and safety of medical cannabinoids in older subjects: a systematic review. *Ageing Res Rev.* 2014;**14**:56–64. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
 - 105. http://books.google.com/books?id=JvIyVk2IL_sC&pg=PA123 p.124
 - 106. http://www.nel.edu/pdf/_25_12/NEL251204R02_Russo_.pdf
 - 107. «[Αρχειοθετημένο αντίγραφο](#)» (PDF). Αρχειοθετήθηκε [από το πρωτότυπο](#)(PDF) στις 24 Ιουλίου 2012. Ανακτήθηκε στις 12 Απριλίου 2013.
 - 108. «[Αρχειοθετημένο αντίγραφο](#)». Αρχειοθετήθηκε [από το πρωτότυπο](#) στις 23 Οκτωβρίου 2009. Ανακτήθηκε στις 12 Απριλίου 2013.
 - 109. «[Αρχειοθετημένο αντίγραφο](#)» (PDF). Αρχειοθετήθηκε [από το πρωτότυπο](#)(PDF) στις 4 Φεβρουαρίου 2013. Ανακτήθηκε στις 12 Απριλίου 2013.
 - 110. Thanos PK, Dimitrakakis ES, Rice O, Gifford A, Volkow ND (2005). "Ethanol self-administration and ethanol conditioned place preference are reduced in mice lacking cannabinoid CB1 receptors". *Behavioural Brain Research* 164 (2): 206–13. doi:10.1016/j.bbr.2005.06.021. [PMID 16140402](#).
 - 111. Carter GT, Rosen BS (2001). "Marijuana in the management of amyotrophic lateral sclerosis". *The American Journal of Hospice & Palliative Care* 18 (4): 264–70. doi:10.1177/104990910101800411. [PMID 11467101](#).

- 112. Weydt P, Hong S, Witting A, Möller T, Stella N, Kliot M (2005). "Cannabinol delays symptom onset in SOD1 (G93A) transgenic mice without affecting survival". *Amyotrophic Lateral Sclerosis and Other Motor Neuron Disorders* 6 (3): 182–4. doi:10.1080/14660820510030149. [PMID 16183560](#).
- 113. <http://www.druglibrary.org/schaffer/hemp/medical/tashkin/tashkin1.htm>
- 114. «Αρχειοθετημένο αντίγραφο». Αρχειοθετήθηκε [από το πρωτότυπο](#) στις 2 Απριλίου 2013. Ανακτήθηκε στις 12 Απριλίου 2013.
- 115. Ganon-Elazar E, Akirav I (2009). "Cannabinoid receptor activation in the basolateral amygdala blocks the effects of stress on the conditioning and extinction of inhibitory avoidance". *J. Neurosci* 29 (36): 11078–88. doi:10.1523/JNEUROSCI.1223-09.2009. [PMID 19741114](#). Lay summary – PsychCentral (5 November 2009).
- 116. Patsos HA; Hicks DJ; Dobson RR; Greenhough, A; Woodman, N; Lane, JD; Williams, AC; Paraskeva, C (2005). "The endogenous cannabinoid, anandamide, induces cell death in colorectal carcinoma cells: a possible role for cyclooxygenase 2". *Gut* 54 (12): 1741–50. doi:10.1136/gut.2005.073403. PMC 1774787. [PMID 16099783](#).
- 117. Fox SH, Kellett M, Moore AP, Crossman AR, Brotchie JM (2002). "Randomised, double-blind, placebo-controlled trial to assess the potential of cannabinoid receptor stimulation in the treatment of dystonia". *Movement Disorders* 17 (1): 145–9. doi:10.1002/mds.1280. [PMID 11835452](#).
- 118. Gray, Richard (10 April 2011). "Cannabis could be used to treat epilepsy". *The Daily Telegraph*. Retrieved 2011-04-20.
- 119. Di Carlo G, Izzo AA (2003). "Cannabinoids for gastrointestinal diseases: potential therapeutic applications". *Expert Opinion on Investigational Drugs* 12 (1): 39–49. doi:10.1517/13543784.12.1.39. [PMID 12517253](#).
- 120. Lorente M; Carracedo A; Torres S; Natali, Francesco; Egia, Ainara; Hernández-Tiedra, Sonia; Salazar, María; Blázquez, Cristina et al. (2009). "Amphiregulin is a factor for resistance of glioma cells to cannabinoid-induced apoptosis". *Glia* 57 (13): 1374–85. doi:10.1002/glia.20856. [PMID 19229996](#).
- 121. Sylvestre DL, Clements BJ, Malibu Y (2006). "Cannabis use improves retention and virological outcomes in patients treated for hepatitis C". *European Journal of Gastroenterology & Hepatology* 18 (10): 1057–63. doi:10.1097/01.meg.0000216934.22114.51. [PMID 16957511](#).
- 122. Powles T; te Poele R; Shamash J; Chaplin, T; Propper, D; Joel, S; Oliver, T; Liu, WM (2005). "Cannabis-induced cytotoxicity in leukemic cell lines: the role of the cannabinoid receptors and the MAPK pathway". *Blood* 105 (3): 1214–21. doi:10.1182/blood-2004-03-1182. [PMID 15454482](#)
- 123. Casanova ML; Blázquez C; Martínez-Palacio J; Villanueva, Concepción; Fernández-Aceñero, M. Jesús; Huffman, John W.; Jorcano, José L.; Guzmán,

Manuel (2003). "Inhibition of skin tumor growth and angiogenesis in vivo by activation of cannabinoid receptors". *The Journal of Clinical Investigation* 111 (1): 43–50. doi:10.1172/JCI16116. PMC 151833. [PMID 12511587](#).

- 124. Kreitzer AC, Malenka RC (2005). "Endocannabinoid-mediated rescue of striatal LTD and motor deficits in Parkinson's disease models". *Nature* 445 (7128): 643–7. doi:10.1038/nature05506. [PMID 17287809](#). Lay summary – Stanford University School of Medicine (7 February 2007).
- 125. Wilkinson, J. D.; Williamson, E. M. (2007). "Cannabinoids inhibit human keratinocyte proliferation through a non-CB1/CB2 mechanism and have a potential therapeutic value in the treatment of psoriasis". *Journal of Dermatological Science* 45 (2): 87–92. doi:10.1016/j.jdermsci.2006.10.009. [PMID 17157480](#).
- 126. Howard, J.; Anie, K. A.; Holdcroft, A.; Korn, S.; Davies, S. C. (2005). "Cannabis use in sickle cell disease: A questionnaire study". *British Journal of Haematology* 131 (1): 123–128. doi:10.1111/j.1365-2141.2005.05723.x. [PMID 16173972](#)
- 127. <http://www.scholaruniverse.com/ncbi-linkout?id=12071539>
- 128. Grotenhermen, Russo. *Cannabis and Cannabinoids: Pharmacology, Toxicology, and Therapeutic Potential*. New York: The Hawthorn Integrative Healing Press, 2002,. Grotenhermen, "Review of Therapeutic Effects." Chapter 11, p. 128
- 129. Singer HS (2005). "Tourette's syndrome: from behaviour to biology". *Lancet Neurol* 4 (3): 149–59. doi:10.1016/S1474-4422(05)01012-4. [PMID 15721825](#).
- 130. Singer HS (2005). "Tourette's syndrome: from behaviour to biology". *The Lancet Neurology* 4 (3): 149–59.
- 131. <https://www.researchgate.net/publication/341827867> [Estimated Cost of Production for Medical Cannabis Cannabis sativa L in Greece](#)

132. [Stigma Among California's Medical Marijuana Patients](#)

Travis D. Satterlund, Juliet P. Lee, Roland S. Moore
J Psychoactive Drugs. Author manuscript; available in PMC 2016 Jan 1.
Published in final edited form as: *J Psychoactive Drugs*. 2015 Jan-Mar; 47(1): 10–17. doi: 10.1080/02791072.2014.991858

PMCID: PMC4341951

[ArticlePubReaderPDF–87KCite](#)

133. [Cannabinoids and cancer: pros and cons of an antitumour strategy](#)

Maurizio Bifulco, Chiara Laezza, Simona Pisanti, Patrizia Gazzero

Br J Pharmacol. 2006 May; 148(2): 123–135. Published online 2006 Feb 27. doi: 10.1038/sj.bjp.0706632

PMCID:

PMC1617062

[ArticlePubReaderPDF–255KCite](#)

•