

ИЗВЕШТАЈ О ОЦЕНИ ДОКТОРСКЕ ДИСЕРТАЦИЈЕ

I ПОДАЦИ О КОМИСИЈИ		
1. Датум и орган који је именовано комисију: 30.09.2021. године Наставно-научно веће Факултета техничких наука		
2. Састав комисије у складу са <i>Правилима докторских студија Универзитета у Новом Саду</i> :		
3.		
1. Миков др Момир	редовни професор	Фармакологија, токсикологија и клиничка фармакологија, 19.06.1999.
презиме и име	звање	ужа научна област и датум избора
Медицински факултет, Нови Сад		Председник
установа у којој је запослен-а		функција у комисији
2. Петровић др Бојан	ванредни професор	Стоматологија, дечија и превентивна стоматологија, 19.03.2017.
презиме и име	звање	ужа научна област и датум избора
Медицински факултет, Нови Сад		Члан
установа у којој је запослен-а		функција у комисији
3. Пријић др Зоран	редовни професор	Микроелектроника, 05.07.2004.
презиме и име	звање	ужа научна област и датум избора
Електронски факултет, Ниш		Члан
установа у којој је запослен-а		функција у комисији
4. Радовановић др Милан	научни сарадник	Електроника, 01.01.2021.
презиме и име	звање	ужа научна област и датум избора
Факултет техничких наука, Нови Сад		Члан
установа у којој је запослен-а		функција у комисији
5. Стојановић др Горан	редовни професор	Електроника, 21.10.2015.
презиме и име	звање	ужа научна област и датум избора
Факултет техничких наука, Нови Сад		Ментор
установа у којој је запослен-а		функција у комисији

II ПОДАЦИ О КАНДИДАТУ	
1. Име, име једног родитеља, презиме:	Сања, Предраг, Којић
2. Датум рођења, општина, држава:	10.11.1985. године, Зрењанин, Србија
3. Назив факултета, назив претходно завршеног нивоа студија и стечени стручни/академски назив:	Факултет техничких наука, Универзитет у Новом Саду, Енергетика, електроника и телекомуникације, Мастер инжењер електротехнике и рачунарства
4. Година уписа на докторске студије и назив студијског програма докторских студија:	2010. година, Енергетика, електроника и телекомуникације
III НАСЛОВ ДОКТОРСКЕ ДИСЕРТАЦИЈЕ:	
Design, Fabrication and Testing of Microfluidic Chips for Biomedical Applications / Реализација и тестирање микрофлуидних чипова за примене у биомедицини	
IV ПРЕГЛЕД ДОКТОРСКЕ ДИСЕРТАЦИЈЕ:	
Навести кратак садржај са назнаком броја страница, поглавља, слика, схема, графикона и сл.	
Докторска дисертација написана је на енглеском језику на 122 страна. Садржи 8 поглавља, 87 слика, 11 табела и 115 литературних навода. Кључна документација написана је на српском и енглеском језику. Дисертација садржи следећа поглавља:	
1. Увод	1. Introduction
2. Проблем и циљ истраживања	2. Problem and Aim of This Research
3. Преглед стања у области	3. Field Overview
4. Материјали и методе	4. Materials and Methods
5. Дизајн, симулација и фабрикација	5. Design, Simulation and Fabrication
6. Карактеризација – Резултати и дискусија	6. Characterisation – Results and discussion
7. Примери примене	7. Application examples
8. Закључак	8. Conclusion
V ВРЕДНОВАЊЕ ПОЈЕДИНИХ ДЕЛОВА ДОКТОРСКЕ ДИСЕРТАЦИЈЕ:	
Комисија сматра да је наслов докторске дисертације јасно и прецизно формулисан и да јасно указује на предмет истраживања и садржај рада у оквиру дисертације.	
<u>Поглавље 1</u>	
Комисија сматра да су у уводном поглављу проблем, предмет и циљ истраживања у дисертацији постављени концизно и јасно и да су успешно водили кандидата кроз рад на изабраној теми. Предмет истраживања је прецизно дефинисан уводним разматрањима о микрофлуидници као научној дисциплини, микрочиповима који се тренутно користе и материјалама за њихов дизајн.	
<u>Поглавље 2</u>	
Комисија сматра да је главни циљ ове докторске дисертације, развој нове и примењене технологије израде микрофлуидних чипова са становишта	

електронског инжењерства, јасно и прецизно формулисан. Специфични потциљеви доприносе јасности.

Поглавље 3

Поглавље „Преглед стања у области“ даје обухватну анализу из области микро и нанофлуидике. У овом поглављу јасно су описана 4 општа стожера микрофлуидике као једне од најпрогресивнијих области науке и технологије, и то

- Молекуларна анализа
- Биолошка одбрана
- Молекуларна биологија
- Микроелектроника

Такође је дат преглед и истакнута важност индивидуализоване дијагностике и лечења заједно са аналитичким системима на месту неге, као и да ови системи треба да испуњавају строге критеријуме да би били применљиви у свакодневной медицинској пракси. Пре свега, сви уређаји на месту неге треба да понуде економичнију замену у поређењу са скупим и дуготрајним медицинским тестовима, поред тога морају повећати број доступних техника за медицинску примену. Из даље анализе ставова у области основних наука, као што је биологија у оквиру овог поглавља истакнуто је да, микрофлуидни уређаји дају шансу да се значајно унапреде методе које се користе у савременим биолошким истраживањима. Пошто су микрофлуидни уређаји способни да раде са мањим димензијама узорка, потребно је краће време реакције, а постоји и могућност за истовремене и вишеструке операције, обећавајући да ће имплементирати нове методе, технике и експерименте који се не могу постићи на макро скали, што је од значаја за ову дисертацију.

Поглавље 4

Комисија сматра да је методологија истраживања представљена јасно и детаљно. Развој истраживачког инструмента и процес узорковања представљени су систематично. Предложене методе за мерење варијабли у овој дисертацији описане су детаљно, и прецизно је одређена њихова примена у контексту овог истраживања.

Поглавље 5

У овом поглављу кандидат описује дизајн, симулацију и фабрикацију микрофлуидних чипова. За ову тезу направљени су различити дизајни микрофлуидних чипова за различите експерименталне сврхе. Штавише, један дизајн је направљен за карактеризацију SAVA технологије. Неки дизајни чипова су већ широко у употреби, док су други били нови. Пре свега, прецизно је описан дизајн ширине канала чипова произведених у SAVA технологији, и приказане су варијације ширине канала: $50 \mu m$, $100 \mu m$, $200 \mu m$, $300 \mu m$, $500 \mu m$ и $1000 \mu m$. Затим, детаљно и адекватно су приказани принципи дизајнирања ширине коморе микрофлуидног чипа као виталне компоненте микрофлуидног система. На крају, када је дизајн у питању, у оквиру овог поглавља детаљно су описани једноставан стандардни дизајн канала, стандардни дизајн са микромиксером и препракама у облику паралелограма, као и нови дизајн чипа с микромиксером и он упоређен са

стандардно коришћеним микромиксером са серпентинама.

У овом поглављу описане су такође и симулације. Опсежно је описана техника ксурографије, и наведени параметри симулације у *Comsol Multiphysics* програмском пакету. Исто тако, описане су и симулације за микромиксере израђене у *SAVA* технологији.

На крају овог поглавља, систематично, исцрпно и детаљно су описане технике фабрикације коришћене у овој докторској дисертацији и то:

- Фабрикација у *PDMS* технологији
- Фабрикација *PVC* чипова, ксирографија
- Фабрикација у хибридној (*PVC/Ceramtape/PVC - SAVA*) технологији.

Поглавље 6

Комисија сматра да су резултати истраживања представљени јасно и концизно. Валидација различитих модела одговара методолошким принципима, а технике израде модела чипова, дизајн и карактеризација начињени су на научним основама а праћени су јасном аргументацијом донешених одлука.

Комисија закључује да су одговори на истраживачка питања, као и сумирано представљање тестирања хипотеза јасно образложени уз адекватну дискусију добијених резултата, посматрано у контексту ранијих истраживања.

Резултати истраживања су адекватно описани у дисертацији, укључујући прикупљање података, њихову обраду и тумачење. Резултати су пропраћени већим бројем графика са пригодним тумачењем истих. Тумачење резултата је концизно и логичко. Комисија ПОЗИТИВНО оцењује начин приказа и тумачења резултата истраживања.

Поглавље 7

У овом поглављу кандидат наводи три могућа поља примене дизајнираних чипова у биомедицинским истраживањима.

Први пример апликације односи се на анализу *PVC* микрофлуидног система за испоруку антибактеријских раствора у стоматологији. Овај пример примене заснован је на опсервацији да већина материјала који се тренутно користе у микрофлуидним истраживањима и експерименталним поставкама, као што је полидиметилсилоксан (*PDMS*), нису добро преведени у производњу због проблема са израдом и скалирањем. Насупрот томе, примећен је недостатак истраживачких података о другим, алтернативним материјалима који се могу користити за израду микрофлуидних чипова, као што су стакло и термопластични полимери, што се препознаје као главна препрека за брзи трансфер ових технологија, од експерименталних лабораторија до индустрије и коначно, до свакодневне клиничке праксе. Поврх тога, тераностика пљувачке има своја ограничења, критеријуме и предуслове који морају бити испуњени пре стварне клиничке примене. То је разлог зашто су *PVC* чипови једноставног дизајна произведени и тестирани на уобичајено коришћено антибактеријско средство у овом истраживању. Постоји евидентно поклапање величине између микрофлуидних састојака и састојака пљувачке, испитиваних метаболита и дијагностичких анализа. Величине честица активне формулације лека су такође у опсегу микрометарске скале. Ово преклапање у димензијама ће свакако олакшати

примену микрофлуидних подешавања у саливарној тераностици и оправдати потребу за уградњом ових апарата у интраоралне уређаје. Ова студија дефинисала је критеријуме за неколико основних експерименталних параметара када је реч о понашању два слична, али не и идентична решења у микрофлуидним системима, откривајући чињеницу да сваки различити узорак захтева различите експерименталне параметре. Ово сугерише да будуће примене захтевају специфичне дизајне чипова, контролисане димензије канала, адекватан притисак и софистицирани аналитички и контролни механизам.

Добијени подаци указују да контролисана испорука лекова за рутинску примену у стоматолошкој клиничкој пракси коришћењем микрофлуидних система захтева додатну претклиничку потврду, калибрацију свих релевантних параметара и унапређење спајања постојећих медицинских и инжењерских технологија.

Други пример примене описан у овом поглављу односи се на испитивање вискозности и својства мешања вештачке пљувачке и четири различите раствора за испирање уста. Сви експерименти су изведени коришћењем два система – шприц пумпе и контролера притиска. Главна разлика између ове две методе је параметар који желимо да пратимо. У експериментима са шприц пумпом увек знамо тачан проток течности кроз чип док у експериментима који користе контролер притиска знамо тачан притисак. Вредност коришћеног притиска одговара брзини протока генерисаном помоћу пумпе за шприц. У експерименту са шприц пумпом, коришћен је проток од $10 \mu\text{L}/\text{min}$ и притисак од 80 mbar на контролеру. Овај експеримент сугерише да потенцијал ерозије течности за испирање уста и хабања глеђи захтева даље испитивање, како ин витро тако и ин vivo, пошто неки физичко-хемијски фактори, као што су проток пљувачке и капацитет пуфера, могу утицати на њихов укупни утицај на зубну глеђ.

У овом експерименту коришћена су 2 микрофлуидна подешавања за симулацију мешања вештачке пљувачке и различитих течности за испирање уста. Резултати истраживања показују да не постоји линеарна, дефинисана и предвидљива промена вискозитета вештачке пљувачке и локалних антисептичких раствора, као и да степен мешања зависи како од протока течних материја, тако и од притисака којима су течности изложене. Промене вискозитета и степена мешања раствора могу значајно утицати на својства пљувачке, као и на физичко-хемијска својства активних супстанци у антисептичким растворима, модификујући на тај начин очекивани превентивни, профилактички и терапијски ефекат.

Трећи пример примене описан у овом поглављу односи се на филтрацију честица полена. Да би се приказала разноврсност примене, представљено је решење за брзу израду прототипова микрофлуидних елемената комбинацијом ласерске микромашинске обраде и ксурографске технике, без коришћења скупе чисте собе. Извршена је комплетна оптичка, диелектрична, температурна и механичка карактеризација произведеног чипа. Да би се демонстрирала применљивост предложеног технолошког концепта, произведен је и тестиран 3D микрофлуидни чип за филтрацију полена који комбинује мешалицу, јединицу за филтрацију и серпентину.

Комисија сматра да сва три наведена примена показују креативност, оригиналност, значајни научни допринос, широку могућност примене.

Поглавље 8

Комисија сматра да закључна разматрања потврђују адекватност и значајност представљених различитих модела израде микрочипова за биомедицинске апликације, показана је изузетна креативност и иновативност приликом апликација, што пружа јасне смернице за даља истраживања.

Комисија је мишљења да обим и квалитет анализираних референци представља добру основу за истраживачки рад у предметној области.

Поглавље 9

Комисија сматра да литература у потпуности одговара тематици докторске дисертације. На основу изложених ставова, Комисија позитивно оцењује све делове докторске дисертације.

VI СПИСАК НАУЧНИХ И СТРУЧНИХ РАДОВА КОЈИ СУ ОБЈАВЉЕНИ ИЛИ ПРИХВАЋЕНИ ЗА ОБЈАВЉИВАЊЕ НА ОСНОВУ РЕЗУЛТАТА ИСТРАЖИВАЊА У ОКВИРУ РАДА НА ДОКТОРСКОЈ ДИСЕРТАЦИЈИ:

Таксативно навести називе радова, где и када су објављени. Прво навести најмање један рад објављен или прихваћен за објављивање у складу са *Правилима докторских студија Универзитета у Новом Саду* који је повезан са садржајем докторске дисертације. У случају радова прихваћених за објављивање, таксативно навести називе радова, где и када ће бити објављени и приложити потврду уредника часописа о томе.

Рад који представља главну нит докторске дисертације:

M21 - Рад у врхунском међународном часопису

- [1] **Kojić, S.P.**, Stojanovic, G.M., Radonic, V., 2019. *Novel Cost-Effective Microfluidic Chip Based on Hybrid Fabrication and Its Comprehensive Characterization*. Sensors 19, 1719. <https://doi.org/10.3390/s19071719>

Остали радови који су уско повезани са темом докторске дисертације:

M22 - Рад у истакнутом међународном часопису

- [2] Podunavac, I., Hinić, S., **Kojić, S.**, Jelenčiakova, N., Radonić, V., Petrović, B., Stojanović, G.M., 2021. *Microfluidic Platform for Examination of Effect of Chewing Xylitol Gum on Salivary pH, O₂, and CO₂*. Applied Sciences 11, 2049. <https://doi.org/10.3390/app11052049>
- [3] Samae, M., Ritmetee, P., Chirasatitsin, S., **Kojić, S.**, Kojić, T., Jevremov, J., Stojanović, G., Al Salami, H., 2020. *Precise Manufacturing and Performance Validation of Paper-Based Passive Microfluidic Micromixers*. Int. J. Precis. Eng. Manuf. 21, 499–508. <https://doi.org/10.1007/s12541-019-00272-0>
- [4] **Kojić, S.**, Birgermajer, S., Radonić, V., Podunavac, I., Jevremov, J., Petrović, B., Marković, E., Stojanović, G.M., 2020. *Optimization of hybrid microfluidic chip fabrication methods for biomedical application*. Microfluid Nanofluid 24, 66. <https://doi.org/10.1007/s10404-020-02372-0>

M23 - Рад у међународном часопису

- [5] Podunavac, I., Hinić, S., **Kojić, S.**, Jelenčiakova, N., Radonić, V., Petrović, B., Stojanović, G., 2021. *Microfluidic Approach for Measurements of pH*,

O2, and CO2 in Saliva. Sensors and Materials 33, 1037.

<https://doi.org/10.18494/SAM.2021.3219>

[6] Hinic, S., Petrovic, B., **Kojić, S.**, Omerovic, N., Jevremov, J., Jelenciakova, N., Stojanovic, G., 2020. *Viscosity and mixing properties of artificial saliva and four different mouthwashes*. Biorheology 57, 87–100.

<https://doi.org/10.3233/BIR-201008>

[7] Thamphiwatana, S., Phairatana, T., Chirasatitsin, S., Samae, M., Velvé Casquillas, G., Al-Salami, H., **Kojić, S.**, Stojanovic, G.M., 2018. *A microfluidic micromixer fabricated using polydimethylsiloxane-based platform for biomedical applications*. Informacije MIDEM 48, 173–180.

M24 - Рад у часопису међународног значаја верификованог посебном одлуком

[8] Jelenčiková, N., Petrović, B., **Kojić, S.**, Jevremov, J., Hinić, S., 2020. *Application of mathematical models and microfluidics in the analysis of saliva mixing with antiseptic solutions*. Balkan Journal of Dental Medicine 24, 84–90. <https://doi.org/10.2478/bjdm-2020-0014>

VII ЗАКЉУЧЦИ ОДНОСНО РЕЗУЛТАТИ ИСТРАЖИВАЊА:

У овој дисертацији могу се издвојити два главна резултата истраживања: нови дизајн микромиксера – дизајн са полукружним баријерама и нова технологија за фабрикацију микрофлуидних чипова – SAVA технологија за израду микрофлуидних чипова. Уз доминантне резултате урађено је још 5 различитих дизајна чипова у сврху тестирања микрофлуидних чипова фабрикованих у новој технологији. У сврху валидације и верификације будућих фабрикованих микрофлуидних чипова урађене су симулације у програмског окружењу *Comsol Multiphysics*. Микрофлуидни чипови фабриковани су у три технологије: *PDMS*, *PVC* и *SAVA* технологији. Нова технологија је тестирана кроз 5 тестова:

- Транспарентност – у ком је потврдила конкурентност чиповима произведеним у *PDMS* и *FlexDym* технологији, односно погодна је за коришћење у експериментима у којима се оптички читавају резултати,
- Диелектричне особине – у ком је потврдила да се ова технологија може користити и у експериментима у којима се резултати детектују микроталасима, конкретно микрострип технологијом, као представником неоптичких метода,
- *SEM* и оптичка микроскопија – увећани приказ ивица унутрашњости микрофлуидних структура у циљу разумевања понашања чипова при излагању различитим утицајима,
- Механичка карактеризација – која је доказала да се изабрани материјал (*Ceramtape*) може комбиновати са *PVC* материјалом без значајнијих губитака механичких својстава,
- Излагање повишеној температури – зарад процене постављања температурних граница у којима је чип функционалан.

Осим горенаведених тестова, чипови израђени у новој технологији тестирани су и на максимални проток, који је био 3000 пута већи у односу на идентичан дизајн у другој технологији. Као пример примене ових чипова селектована су три истраживања: 1. говори о анализи *PVC* микрофлуидног система за испоруку антибактеријских раствора у стоматологији, 2. о испитивању вискозности и

<p>својстава мешања вештачке пљувачке и четири различита раствора за испирање уста док 3. говори о филтрацији честица полена.</p>
<p>VIII ОЦЕНА НАЧИНА ПРИКАЗА И ТУМАЧЕЊА РЕЗУЛТАТА ИСТРАЖИВАЊА:</p> <p>Експлицитно навести позитивну или негативну оцену начина приказа и тумачења резултата истраживања.</p>
<p>Прегледом докторске дисертације Комисија закључује да је приказ дисертације јасно структуриран, прегледан, систематичан и у складу са темом дисертације. Тумачење резултата је аргументовано, а изведени закључци проистичу из добијених резултата истраживања.</p> <p>Дисертација је проверена у софтверу за детекцију плагијаризма (iThenticate). Извештај о подударности је показао је да преклапање текста у дозвољеним границама.</p> <p>У складу са наведеним Комисија ПОЗИТИВНО оцењује начин приказа и тумачења резултата истраживања.</p>
<p>IX КОНАЧНА ОЦЕНА ДОКТОРСKE ДИСЕРТАЦИЈЕ:</p> <p>Експлицитно навести да ли дисертација јесте или није написана у складу са наведеним образложењем, као и да ли она садржи или не садржи све битне елементе. Дати јасне, прецизне и концизне одговоре на 3. и 4. питање:</p>
<p>Да ли је дисертација написана у складу са образложењем наведеним у пријави теме?</p> <p>Дисертација је написана у складу са образложењем наведеним у пријави теме.</p>
<p>Да ли дисертација садржи све битне елементе?</p> <p>Дисертација садржи све битне елементе.</p>
<p>По чему је дисертација оригиналан допринос науци?</p> <p>Оригиналан допринос науци се уочава у више аспеката. Дисертација је сумирала обиман преглед најновије литературе из области микрофлуидних чипова са потенцијалом примене у различитим биомедицинским апликацијама. На овај начин препозната је неопходност за јасним интердисциплинарним радом и утврђена је потреба за спровођењем свеобухватног истраживања које ће садржати лабораторијска претклиничка и клиничка испитивања како би се пронашао најбржи пут за примену ових микрофлуидних система у свакодневној клиничкој пракси.</p> <p>Кључни допринос ове дисертације огледа се у давању предлога 3 модела примене која заправо показују могућности примене постојећих микрофлуидних система у почетним фазама клиничких истраживањима, на анализима, као што су пљувачка и вештачка пљувачка и честице полена.</p> <p>Кандидат је осмислио, спровео у дело и тестирао нову технологију фабрикације погодну за јефтине и једноставне микрофлуидне чипове са истим или много бољим перформансама од чипова произведених у постојећим технологијама. Кандидат је показао да комбинација различитих технологија израде значајно смањује комплексност израде сензора, као и њихову цену. Уколико се пројектовано решење упореди са сличним примерима из научне литературе и комерцијалним решењима, генерални закључак је да предложени чипови имају значајно веће поље примене, мању цену и димензије, што је пре свега постигнуто наменским пројектовањем и оптималним избором материјала и технологија израде.</p>
<p>Који су недостаци дисертације и какав је њихов утицај на резултат</p>

истраживања?
Дисертација нема недостатке који би значајније утицали на резултате истраживања.
X ПРЕДЛОГ:
На основу наведеног, комисија предлаже:
а) да се докторска дисертација прихвати, а кандидату одобри одбрана; б) да се докторска дисертација врати кандидату на дораду (да се допуни односно измени); в) да се докторска дисертација одбије.

Место и датум:

Нови Сад, 22.11.2021. године.

1. др Момир Миков, редовни професор,

_____, председник

2. др Бојан Петровић, ванредни професор,

_____, члан

3. др Зоран Пријић, редовни професор,

_____, члан

4. др Милан Радовановић, научни сарадник

_____, члан

5. др Горан Стојановић, редовни професор,

_____, члан

НАПОМЕНА: Члан комисије који не жели да потпише извештај јер се не слаже са мишљењем већине чланова комисије, дужан је да унесе у извештај образложење односно разлоге због којих не жели да потпише извештај и да исти потпише.