

PREDIKSI RESISTENSI OBAT PADA MYCOBACTERIUM TUBERCULOSIS MENGUNAKAN HYBRID GRAPH NEURAL NETWORK–SENTENCE TRANSFORMER DAN XGBOOST DENGAN EXPLAINABILITY BERBASIS GRAPH RAG

Ahmad Fahim Nidhom^{1*}, Sri Mulyono², Ella Heriyawati³

^{1,2,3}Universitas Islam Sultan Agung

ahmadfahimnidhom@gmail.com, sri.m@unissula.ac.id,

32602200059@std.unissula.ac.id³

Received: 12-04-2026

Revised: 14-05-2026

Approved: 28-05-2026

ABSTRAK

Penelitian ini bertujuan untuk membangun model prediksi resistensi obat pada *Mycobacterium tuberculosis* yang akurat dan dapat dijelaskan (*explainable*) melalui integrasi Hybrid Graph Neural Network (GNN), Sentence Transformer, XGBoost, dan Graph Retrieval-Augmented Generation (GraphRAG). Metode penelitian yang digunakan adalah pendekatan komputasi berbasis hybrid representation learning dengan memanfaatkan data mutasi dari Tuberculosis Drug Resistance Database (TBDB) yang terdiri atas 49.328 entri mutasi. Tahapan penelitian meliputi preprocessing data, pembentukan biomedical knowledge graph, ekstraksi embedding struktural menggunakan GNN berdimensi 64, embedding semantik menggunakan Sentence Transformer berdimensi 384, penggabungan fitur menjadi hybrid embedding 448 dimensi, klasifikasi menggunakan XGBoost, serta implementasi GraphRAG sebagai mekanisme explainability. Hasil penelitian menunjukkan bahwa model Hybrid GNN–Sentence Transformer dan XGBoost mampu mencapai akurasi 98,85%, precision 93,4%, recall 95,7%, F1-score 94,5%, dan ROC-AUC 0,998, serta mengungguli model berbasis representasi tunggal. Validasi terhadap literatur ilmiah dan katalog mutasi WHO menunjukkan tingkat akurasi kasus sebesar 95%, lebih tinggi dibandingkan model tabular yang memperoleh 86%. Selain itu, GraphRAG menghasilkan interpretasi berbasis bukti biologis dengan tingkat konsistensi 79%, tanpa ditemukan kesalahan under-risk, sehingga mampu meningkatkan transparansi dan keandalan hasil prediksi. Simpulan penelitian ini adalah bahwa integrasi representasi struktural graf dan representasi semantik teks melalui pendekatan hybrid, yang didukung mekanisme explainability berbasis GraphRAG, efektif dalam meningkatkan akurasi prediksi resistensi obat pada *Mycobacterium tuberculosis* serta menyediakan penjelasan yang dapat ditelusuri dan relevan untuk mendukung pengambilan keputusan klinis berbasis genomik.

Kata Kunci: Tuberkulosis, Resistensi Obat, Graph Neural Network, Sentence Transformer

PENDAHULUAN

Tuberkulosis (TB) hingga kini masih menjadi salah satu tantangan kesehatan global paling serius. Menurut *Global Tuberculosis Report* yang diterbitkan oleh *World Health Organization* (WHO) (WHO, 2024), pada tahun 2023 tercatat 10,8 juta kasus TB baru dengan 1,25 juta kematian, sehingga TB kembali menjadi penyakit menular paling mematikan di dunia, melampaui COVID-19 (World Health Organization, 2024). Beban penyakit ini tersebar di delapan negara dengan kontribusi lebih dari dua pertiga kasus global, termasuk Indonesia. Salah satu hambatan utama dalam pengendalian TB adalah munculnya resistensi obat, terutama *rifampicin-resistant TB* (RR-TB) dan *multidrug-resistant TB* (MDR-TB), yang menjadikan proses pengobatan lebih kompleks, panjang, dan memerlukan strategi deteksi yang lebih cepat dan akurat. Oleh karena itu, pemanfaatan data genom *Mycobacterium tuberculosis* menjadi pendekatan yang menjanjikan untuk mendukung prediksi resistensi obat secara lebih dini.

Prediksi resistensi obat berbasis data genomik telah banyak dikembangkan melalui algoritma *machine learning* seperti *Random Forest*, *Convolutional Neural Network*, dan *XGBoost*. Studi-studi terdahulu menunjukkan bahwa penerapan *machine learning* pada data *whole genome sequencing* (WGS) mampu memberikan hasil prediksi yang efektif untuk resistensi obat TB (Carter dkk., 2024; Kuang dkk., 2022; Wang dkk., 2024; Wenner dkk., 2024; Xu dkk., 2025). Selain itu, model klasik seperti *XGBoost*, *Random Forest*, dan *SVM* juga telah terbukti memiliki kemampuan generalisasi yang baik pada data klinis lintas populasi (Babirye dkk., 2024; Faye dkk., 2024). Meskipun demikian, sebagian besar metode tersebut masih berfokus pada representasi fitur tabular sehingga mengasumsikan independensi antar fitur, dan belum sepenuhnya merepresentasikan hubungan biologis kompleks antara mutasi, gen, dan obat. Untuk mengatasi keterbatasan tersebut, penelitian ini mengusulkan pendekatan *hybrid representation learning* yang mengintegrasikan *Graph Neural Network* (GNN) dan *Sentence Transformer*.

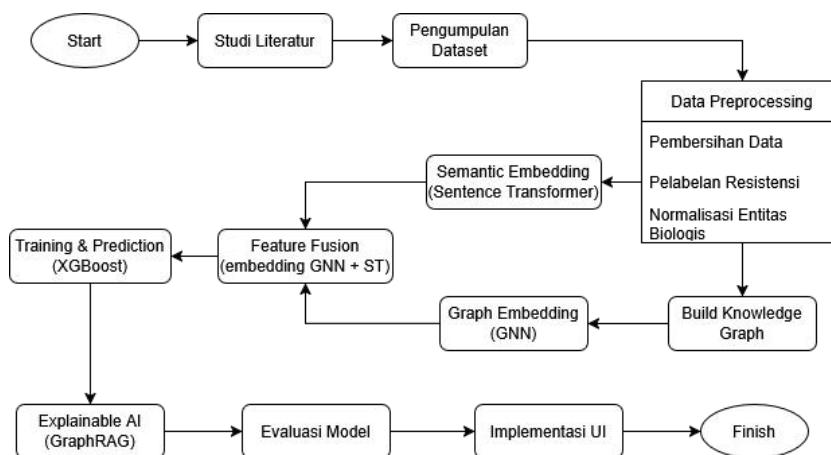
Pendekatan berbasis graf dipilih karena mampu memodelkan hubungan biologis secara eksplisit, seperti interaksi mutasi–gen–obat (Hall dkk., 2023; Yang dkk., 2021). Pada saat yang bersamaan, *Sentence Transformer* dimanfaatkan untuk menangkap informasi semantik dari deskripsi mutasi, anotasi gen, dan literatur biomedis yang tidak sepenuhnya tertangkap oleh struktur graf (Alsuhaibani, 2025; Colangelo dkk., 2025). Selain akurasi, aspek *explainability* menjadi kebutuhan krusial pada sistem berbasis kecerdasan buatan di bidang medis. Model prediksi yang bersifat *black-box* perlu dilengkapi mekanisme klarifikasi agar hasil prediksi dapat dipahami dan dilacak secara ilmiah (Cen dkk., 2025).

Penelitian ini menerapkan *Graph Retrieval-Augmented Generation* (GraphRAG) sebagai lapisan *explainability* karena dapat mengaitkan hasil prediksi dengan konteks pengetahuan berbasis graf (Soman dkk., 2024; Wu dkk., 2025). Berbeda dengan studi terdahulu yang hanya berfokus pada satu aspek—akurasi prediksi (Kuang dkk., 2022; Wang dkk., 2024), representasi struktural graf (Hall dkk., 2023; Nguyen dkk., 2025), atau *explainability* (Cen dkk., 2025) penelitian ini menyajikan integrasi simultan ketiga aspek tersebut dalam satu kerangka kerja terpadu. *Novelty* penelitian ini terletak pada tiga aspek utama. Pertama, penelitian ini mengintegrasikan representasi struktural graf (GNN, 64 dimensi) dan representasi semantik teks biomedis (*Sentence Transformer*, 384 dimensi) ke dalam *hybrid embedding* 448 dimensi yang berfungsi sebagai fitur untuk *XGBoost*. Kedua, penelitian ini memvalidasi prediksi model terhadap *ground truth* biologis dari literatur ilmiah, bukan hanya metrik statistik internal. Ketiga, pendekatan GraphRAG dengan validator berbasis aturan dirancang untuk mencegah *hallucination* pada model bahasa besar (LLM) dan memastikan setiap penjelasan dapat ditelusuri (*traceable*) pada relasi *knowledge graph*. Dengan demikian, penelitian ini bertujuan untuk: (1) membangun *biomedical knowledge graph* yang merepresentasikan hubungan mutasi–gen–obat; (2) menerapkan pendekatan *Hybrid GNN–Sentence Transformer* dan *XGBoost* untuk memprediksi resistensi obat secara akurat; dan (3) mengimplementasikan GraphRAG sebagai mekanisme *explainability* yang konservatif dan berbasis bukti pada *knowledge graph*.

METODE PENELITIAN

Penelitian ini menerapkan metode komputasi untuk membangun sistem prediksi resistensi obat *Mycobacterium tuberculosis* berbasis *hybrid representation learning*. Tahapan penelitian mencakup studi literatur, pengumpulan data, pra-pemrosesan,

pembentukan *biomedical knowledge graph*, pembentukan *embedding*, *feature fusion*, klasifikasi menggunakan XGBoost, serta penerapan GraphRAG sebagai lapisan *explainability*.



Gambar 1. Alur Metode Penelitian

Pengumpulan dan Preprocessing Data

Data penelitian bersumber dari TBDB (*Tuberculosis Drug Resistance Database*) berupa file *Mutations.csv* yang berisi 49.328 entri mutasi (Phelan dkk., 2019). Dataset ini telah divalidasi terhadap katalog WHO dan banyak digunakan dalam *pipeline* bioinformatika TB seperti TBProfiler (Verboven dkk., 2022). Atribut yang digunakan meliputi gen, mutasi, obat, dan tingkat asosiasi resistensi (*confidence*). Pelabelan biner dilakukan dengan memetakan kategori *Associated with Resistance* sebagai label 1 (resisten) dan *Not Associated with Resistance* sebagai label 0 (sensitif). Hasil akhir adalah 14.338 sampel berlabel yang dibagi secara *stratified* menjadi 80% data latih (11.470 sampel) dan 20% data uji (2.868 sampel).

Tabel 1.
Distribusi Dataset Setelah Preprocessing

Kelas	Label	Jumlah Data
Sensitif	0	11.470
Resisten	1	2.868
Total	-	14.338

Pembentukan Biomedical Graph

Graf pengetahuan biomedis dibentuk dengan mengilustrasikan mutasi, gen, dan obat sebagai simpul, sementara interaksi biologis di antara entitas diwakili sebagai sisi. Pemilihan struktur graf dilakukan karena dapat memodelkan hubungan biologis yang bersifat nonlinear dan tidak selalu dapat ditangkap oleh fitur tabel biasa. Dengan tata letak ini, jalur relasi seperti mutasi-gen-obat dapat dimanfaatkan untuk meningkatkan konteks dalam memprediksi ketahanan terhadap obat. Graf pengetahuan biomedis dibentuk dengan merepresentasikan mutasi, gen, dan obat sebagai simpul (*node*), sedangkan interaksi biologis antarentitas direpresentasikan sebagai sisi (*edge*). Dua relasi biologis utama yang dimodelkan adalah *mutation affects gene* dan *gene targets drug*. Pemilihan struktur graf didasarkan pada kemampuannya memodelkan hubungan biologis yang nonlinear, sehingga jalur relasi *mutasi → gen → obat* dapat dimanfaatkan untuk meningkatkan konteks dalam prediksi resistensi (Nguyen dkk., 2025; Soman dkk.,

2024). Graf dibangun menggunakan pustaka NetworkX dan dikonversi menjadi matriks *adjacency* ternormalisasi sebelum diproses oleh GNN.

Pembentukan Embedding dan Feature Fusion

GNN digunakan untuk menghasilkan *embedding* struktural dari *knowledge graph*. Arsitektur yang diterapkan adalah dua lapisan *Graph Convolutional Network* (GCN) dengan dimensi keluaran 64. Pemilihan dua lapisan didasarkan pada pertimbangan biologis: lapisan pertama menangkap relasi langsung mutasi-gen, sedangkan lapisan kedua memungkinkan propagasi informasi hingga jalur *mutasi* → *gen* → *obat*. GNN bekerja melalui mekanisme *message passing* sehingga relasi biologis dipelajari sebagai representasi numerik (Nguyen dkk., 2025; Yang dkk., 2021). Selanjutnya, *Sentence Transformer* berbasis arsitektur *Transformer encoder-only* digunakan untuk membentuk *embedding* semantik berdimensi 384 dari deskripsi tekstual mutasi, gen, dan obat (Alsuhailani, 2025; Colangelo dkk., 2025; Mangkunegara dkk., 2025). Kedua *embedding* tersebut digabungkan melalui operasi *concatenation* sehingga membentuk *hybrid embedding* berdimensi 448. Pendekatan *concatenation* dipilih untuk mempertahankan informasi struktural dan semantik secara utuh tanpa reduksi dimensi.

Klasifikasi Menggunakan XGBoost dan Hyperparameter Tuning

Hybrid embedding digunakan sebagai fitur input pada model XGBoost untuk klasifikasi biner (resisten/sensitif). XGBoost dipilih karena memiliki performa kuat pada data tabular berdimensi tinggi dan robust terhadap heterogenitas fitur (Babirye dkk., 2024; Pritchard dkk., 2024). Untuk menangani ketidakseimbangan kelas (rasio 9:1), parameter *scale_pos_weight* disesuaikan dengan rasio kelas sehingga risiko *False Negative* dapat ditekan. Konfigurasi *hyperparameter* hasil tuning meliputi *n_estimators* = 200, *max_depth* = 6, *learning_rate* = 0,05, *subsample* = 0,8, dan *colsample_bytree* = 0,8. Strategi evaluasi menggunakan *stratified train-test split* 80:20 dan metrik utama berupa *accuracy*, *precision*, *recall*, *F1-score*, dan ROC-AUC dengan fokus pada *recall* kelas resisten karena implikasi klinisnya.

Explainability Menggunakan GraphRAG

GraphRAG berfungsi sebagai lapisan pemahaman setelah model membuat estimasi. Metode ini memanfaatkan konteks graf yang berkaitan dengan hubungan antara mutasi, gen, dan obat, lalu menyusun penjelasan yang dapat dilacak pada struktur pengetahuan graf. Oleh karena itu, GraphRAG tidak menggantikan proses klasifikasi, tetapi menambah hasil prediksi dengan penjelasan biologis yang lebih jelas dan mudah dimengerti. GraphRAG diterapkan sebagai lapisan *post-hoc explainability* yang tidak memengaruhi keputusan prediksi, melainkan menyediakan justifikasi biologis berbasis *knowledge graph*. Mekanisme kerja GraphRAG terdiri atas lima tahap. Pertama, *graph retrieval* yang mengekstraksi konteks subgraf relevan berdasarkan input mutasi, gen, dan obat dengan menggunakan fungsi kemiripan berbasis konektivitas graf dan kedekatan *embedding*. Kedua, integrasi hasil probabilitas prediksi XGBoost dengan ketersediaan bukti graf. Ketiga, *Large Language Model* (LLM) menghasilkan penjelasan naratif berdasarkan konteks graf dengan aturan *closed-world assumption*—hanya informasi yang tersedia dalam graf yang dapat digunakan. Keempat, hasil interpretasi diklasifikasikan ke dalam empat kuadran (Q1–Q4) berdasarkan kombinasi probabilitas prediksi dan ketersediaan bukti graf. Kelima, *rule-based validator* memeriksa kesesuaian interpretasi dan melakukan koreksi otomatis apabila

terjadi ketidaksesuaian, sehingga sistem secara keseluruhan tahan terhadap *hallucination* LLM. Apabila layanan LLM tidak tersedia, sistem mengaktifkan mekanisme *fallback explanation* yang bersifat deterministic (Soman dkk., 2024; Wu dkk., 2025).

HASIL PENELITIAN DAN PEMBAHASAN

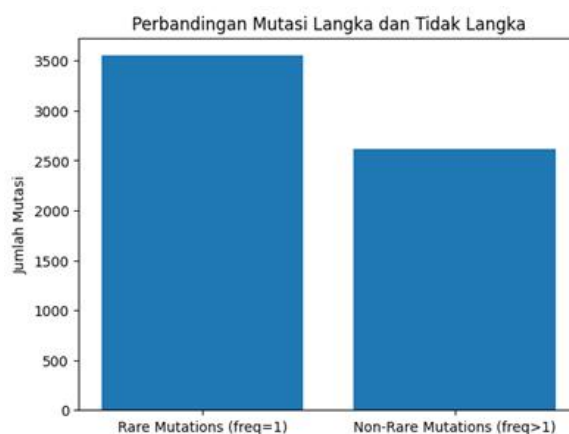
Analisis Karakteristik Dataset Genom dan Mutasi

Eksplorasi dataset genom *Mycobacterium tuberculosis* dari repositori Phelan menunjukkan kompleksitas data yang signifikan dengan total 49.328 entri mutasi. Analisis sebaran mutasi mengungkap fenomena *hotspot* pada gen-gen kunci seperti *glpK*, *Rv2752c*, *gyrA*, *rpoB*, dan *rpoC*. Hal ini mengindikasikan bahwa resistensi obat bersifat multifaktorial dan melibatkan gen spesifik dengan peran biologis krusial.



Gambar 2. Top 15 Gen dengan Jumlah Mutasi Terbanyak

Analisis frekuensi menunjukkan tingkat sparsitas yang tinggi, di mana 3.550 dari 6.168 mutasi unik (sekitar 57,5%) tergolong mutasi langka (*rare mutations*) yang hanya muncul satu kali dalam dataset. Selain itu, terdapat ketidakseimbangan kelas yang signifikan dengan rasio isolat sensitif terhadap resisten sebesar 9:1. Karakteristik data yang *sparse* dan tidak seimbang ini menjadi dasar utama pemilihan pendekatan berbasis graf, karena metode tabular konvensional cenderung mengabaikan fitur berfrekuensi rendah yang justru memiliki signifikansi biologis.



Gambar 3. Perbandingan Mutasi Langka dan Tidak Langka

Representasi Fitur Hybrid (GNN + Sentence Transformer)

Penelitian ini mengimplementasikan *hybrid embedding* untuk menangkap informasi struktural dan semantik secara simultan. *Embedding* graf yang dihasilkan GNN merepresentasikan hubungan topologis antarentitas biologis pada lintasan *mutation-gene-drug*, sedangkan *Sentence Transformer* menangkap konteks semantik dari deskripsi mutasi dan gen pada literatur biomedis.

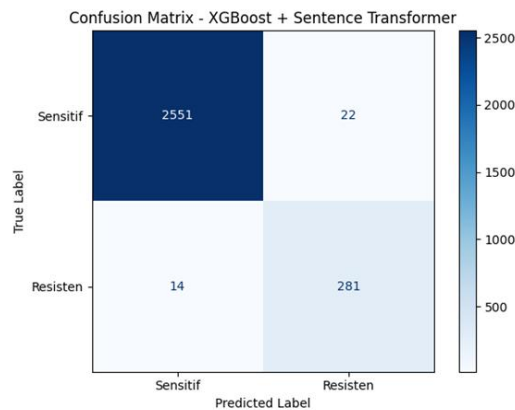
Tabel 2.
 Ringkasan Hasil Pembentukan Hybrid Embedding

Tahapan Representasi	Ukuran Output (<i>jumlah entitas × dimensi fitur</i>)
Graph <i>embedding</i> (GNN)	6.249 × 64
Semantic <i>embedding</i> (<i>Sentence Transformer</i>)	14.338 × 384
<i>Hybrid embedding</i> (GNN + ST)	14.338 × 448
Data latih (X_train)	11.470 × 448
Data uji (X_test)	2.868 × 448

Integrasi kedua jenis *embedding* menghasilkan vektor fitur berdimensi 448 yang lebih komprehensif. Pendekatan ini memungkinkan mutasi langka tetap memperoleh representasi bermakna melalui kedekatan relasional dalam ruang vektor, sehingga meningkatkan kemampuan model dalam mengenali pola resistensi yang kompleks.

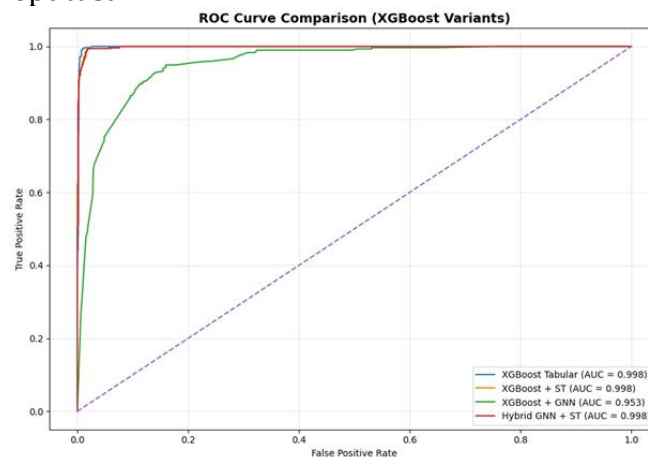
Performa Prediksi Model Hybrid XGBoost

Model Hybrid XGBoost menunjukkan peningkatan performa yang stabil setelah melalui proses hyperparameter tuning. Berdasarkan evaluasi pada data uji, model ini mencapai akurasi global sebesar 98,85%. Fokus utama evaluasi diarahkan pada metrik recall kelas resisten karena implikasi klinisnya yang tinggi dalam mencegah kegagalan terapi dan transmisi penyakit.



Gambar 4. Confusion Matrix Model Hybrid XGBoost

Hasil perbandingan menunjukkan bahwa model Hybrid (AUC 0,998) secara konsisten mengungguli pendekatan GNN tunggal (AUC 0,953) dalam membedakan kelas resisten dan sensitif. Keseimbangan antara precision (0,934) dan recall (0,957) membuktikan bahwa integrasi informasi struktural graf dan konteks semantik memberikan ruang fitur yang lebih diskriminatif bagi algoritma boosting untuk menentukan batas keputusan.



Gambar 5 Analisis Perbandingan ROC-AUC Per Model

Analisis statistic antar model

Untuk menguji signifikansi perbedaan performa antar-model, dilakukan analisis komparatif terhadap empat varian: XGBoost-Tabular, XGBoost+ST, XGBoost+GNN, dan Hybrid XGBoost. Tabel 3 menyajikan ringkasan perbandingan metrik kunci.

Tabel 3.
Performa Model pada Data Uji Berbasis Literatur

Model	Akurasi	Precision (R)	Recall (R)	F1-score (R)
XGBoost+ST	0,987	0,927	0,953	0,940
XGBoost+GNN	0,888	0,477	0,919	0,628
Hybrid (ST+GNN)	0,988	0,934	0,957	0,945

Berdasarkan Tabel 3, model *Hybrid* menunjukkan keseimbangan optimal antara seluruh metrik. Model *Hybrid* mencapai *F1-score* tertinggi (0,945), menunjukkan stabilitas prediksi terbaik. Analisis *ablation* pada Tabel 3 menegaskan bahwa kontribusi GNN tunggal masih instabil (*F1* 0,628), sedangkan kombinasi GNN+ST memperbaiki kestabilan tersebut secara signifikan.

Validasi Biologis terhadap Ground Truth Literatur

Keunikan penelitian ini divalidasi dengan membandingkan hasil prediksi terhadap ground truth dari jurnal Genotypic drug resistance and transmission clusters of *Mycobacterium tuberculosis* isolates among Ethiopian returnees from Saudi Arabia [14] dan katalog mutasi WHO. Hasil pengujian pada Tabel 2 menunjukkan bahwa model Hybrid jauh lebih konsisten dengan literatur ilmiah dibandingkan model tabular statistik murni. Validasi prediksi model dilakukan dengan membandingkan hasil terhadap *ground truth* dari jurnal *Genotypic drug resistance and transmission clusters of Mycobacterium tuberculosis isolates among Ethiopian returnees from Saudi Arabia* (Tilahun dkk., 2025) dan katalog mutasi WHO (WHO, 2023). Hasil pengujian pada Tabel 4 menunjukkan bahwa model *Hybrid* jauh lebih konsisten dengan literatur ilmiah dibandingkan model tabular.

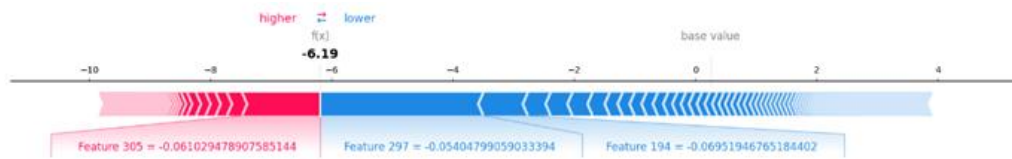
Tabel 4.
Performa Model pada Data Uji Berbasis Literatur

Model	Jumlah Kasus	Prediksi Benar	Prediksi Salah	Akurasi Kasus
XGBoost-Tabular	100	86	14	86%
XGBoost-ST+GNN (<i>Hybrid</i>)	100	95	5	95%

Model Hybrid berhasil mendeteksi mutasi resistensi utama seperti *rpoB* Ser450Leu dan *katG* Ser315Thr yang salah diklasifikasikan oleh model tabular. Hal ini membuktikan bahwa pendekatan hibrida tidak hanya unggul secara metrik numerik, tetapi juga lebih setia terhadap mekanisme biologis resistensi obat TB yang telah dilaporkan secara klinis.

Analisis Perbandingan SHAP dan GraphRAG

Sebagai komponen pendukung interpretasi, sistem ini mengintegrasikan GraphRAG yang menghasilkan narasi penjelasan berbasis bukti biologis terstruktur. Pendekatan ini berbeda secara fundamental dengan metode SHAP (*SHapley Additive Explanations*) yang merupakan standar explainability konvensional. SHAP memberikan gambaran mengenai bagaimana model mengambil keputusan secara matematis dengan menunjukkan kontribusi fitur numerik (Gambar 6), namun fitur tersebut seringkali bersifat abstrak dan sulit diinterpretasikan secara klinis karena hanya berupa indeks vektor.



Gambar 6. Visualisasi SHAP force plot untuk interpretasi kontribusi fitur numerik pada satu sampel uji.

Sebaliknya, GraphRAG mampu mengaitkan prediksi dengan jalur relasi mutation-gene-drug yang nyata dalam knowledge graph. Untuk sampel yang sama pada Gambar 6, GraphRAG menyajikan interpretasi yang lebih transparan dan berbasis risiko sebagaimana dirinci pada Tabel 5.

Tabel 5.
Output Interpretasi GraphRAG untuk Sampel Uji

Predicted_Probability	0.000265
Final_Quadrant	Q4
Has_Graph_Evidence	False
Explanation	Tidak ditemukan bukti eksplisit pada <i>knowledge graph</i>

Tabel 6.
Ringkasan hasil GraphRAG untuk Sampel Uji

Aspek Evaluasi	Nilai
Tingkat Konsistensi Kuadran	0.79
Proporsi Kuadran Dikoreksi Validator	0.21
Rata-rata Jarak Kesalahan Kuadran	1.95
<i>Under-risk Error</i>	0
<i>Over-risk Error</i>	21

Evaluasi terhadap 100 sampel pada tabel 6 menunjukkan tingkat konsistensi interpretasi sebesar 79%. Seluruh kesalahan interpretasi (100%) ditemukan bersifat over-risk (konservatif), di mana sistem cenderung meningkatkan kewaspadaan pada kasus ambigu. Hal yang paling krusial adalah tidak ditemukannya kesalahan under-risk (0%) yang dapat membahayakan keselamatan pasien akibat meremehkan risiko resistensi. Perbandingan mendalam mengenai karakteristik kedua metode ini disajikan pada Tabel 7.

Tabel 7.
Perbandingan Karakteristik Penjelasan SHAP dan GraphRAG

Aspek	SHAP (<i>Explainability</i> Konvensional)	GraphRAG
Bentuk penjelasan	Kontribusi fitur numerik	Narasi berbasis konteks biologis
Keterkaitan gen-mutasi-obat	Tidak tersedia	Tersedia jika ada di <i>knowledge graph</i>
Validasi bukti	Tidak ada	Ada (berbasis graph evidence)
Interpretasi risiko	Tidak tersedia	Kuadran Q1-Q4
Risiko <i>over-interpretation</i>	Tidak terkontrol	Dikendalikan oleh validator
Keterpahaman orang awam	Rendah	Tinggi

Hasil uji banding ini menegaskan bahwa sementara SHAP efektif untuk menjelaskan perilaku internal model, GraphRAG jauh lebih sesuai sebagai sistem pendukung keputusan klinis karena memberikan justifikasi yang dapat ditelusuri (*traceable*) dan memitigasi risiko halusinasi model. Dengan failure mode yang bersifat konservatif, GraphRAG memastikan bahwa setiap keputusan medis didasarkan pada keseimbangan antara keyakinan statistik dan bukti biologis yang tersedia.

Analisis Efisiensi dan Kelayakan Klinis

Analisis waktu komputasi menunjukkan bahwa integrasi GraphRAG tanpa pemanggilan LLM memiliki waktu inferensi yang sangat rendah (0,0083 detik). Meskipun penggunaan LLM meningkatkan waktu respons menjadi 0,79 detik, sistem tetap berada dalam batas toleransi operasional klinis. Kecepatan ini membuktikan bahwa penambahan lapisan hibrida dan interpretabilitas berbasis graf tidak membebani performa sistem secara signifikan, sehingga sangat layak diimplementasikan dalam praktik medis real-time. Berbeda dengan penelitian terdahulu yang mayoritas menggunakan fitur tabular independen, penelitian ini mengintegrasikan struktur graf genom dan konteks semantik teks untuk menangkap interaksi non-linear mutasi TB. Keunikan utamanya terletak pada penggunaan GraphRAG yang menyediakan justifikasi ilmiah yang dapat ditelusuri (*traceable*) guna memitigasi risiko halusinasi AI, menjadikannya solusi yang lebih bertanggung jawab dan relevan untuk Precision Medicine dalam penanganan tuberculosis.

Meskipun model *Hybrid* yang diusulkan menunjukkan performa yang baik, terdapat beberapa keterbatasan yang perlu diperhatikan. Pertama, *knowledge graph* yang dibangun hanya memodelkan dua relasi utama (*mutation affects gene* dan *gene targets drug*), sedangkan mekanisme biologis resistensi dapat melibatkan entitas tambahan seperti protein, jalur metabolisme, dan interaksi molekuler. Kedua, penelitian ini bersifat komputasional dan belum melibatkan validasi prospektif di lingkungan klinis. Ketiga, komponen LLM pada GraphRAG bergantung pada layanan eksternal sehingga mekanisme *fallback* deterministik perlu terus dievaluasi pada skenario

penggunaan yang lebih beragam.

KESIMPULAN

Berdasarkan hasil penelitian, pendekatan Hybrid Graph Neural Network (GNN)–Sentence Transformer dan XGBoost terbukti efektif dalam memprediksi resistensi obat pada *Mycobacterium tuberculosis* dengan tingkat akurasi sebesar 98,85%, precision 93,4%, recall 95,7%, dan F1-score 94,5%, serta mampu mengungguli model berbasis representasi tunggal. Integrasi embedding struktural dari knowledge graph dan embedding semantik dari Sentence Transformer menghasilkan representasi fitur yang lebih komprehensif sehingga mampu mengenali pola resistensi, termasuk pada mutasi langka yang sulit dideteksi oleh pendekatan tabular konvensional. Selain itu, penerapan GraphRAG sebagai mekanisme explainability berhasil menyediakan penjelasan prediksi yang transparan, dapat ditelusuri berdasarkan relasi biologis mutasi–gen–obat, serta mampu meminimalkan risiko halusinasi melalui validator berbasis aturan. Hasil validasi terhadap literatur ilmiah dan katalog WHO menunjukkan bahwa model hybrid memiliki tingkat kesesuaian biologis yang lebih tinggi dibandingkan model tabular, sehingga berpotensi menjadi solusi yang akurat, dapat dipercaya, dan layak diterapkan sebagai sistem pendukung keputusan dalam deteksi dini resistensi obat tuberculosis berbasis genomik.

DAFTAR PUSTAKA

- Alsuhaibani, M. (2025). The geometry of meaning: evaluating sentence embeddings from diverse transformer-based models for natural language inference. <https://doi.org/10.7717/peerj-cs.2957>
- Babirye, S. R., Nsubuga, M., Mboowa, G., Batte, C., Galiwango, R., & Kateete, D. P. (2024). Machine learning-based prediction of antibiotic resistance in *Mycobacterium tuberculosis* clinical isolates from Uganda. *BMC Infectious Diseases*, 24(1). <https://doi.org/10.1186/s12879-024-10282-7>
- Carter, J. J., Walker, T. M., Walker, A. S., Whitfield, M. G., Morlock, G. P., Lynch, C. I., Adlard, D., Peto, T. E. A., Posey, J. E., Crook, D. W., & Fowler, P. W. (2024). Prediction of pyrazinamide resistance in *Mycobacterium tuberculosis* using structure-based machine-learning approaches. *JAC-Antimicrobial Resistance*, 6(2), 1–11. <https://doi.org/10.1093/jacamr/dlae037>
- Cen, H., Zhang, P., Ling, Y., Zhao, G., & Zhang, G. (2025). An explainable artificial intelligence framework reveals mutations associated with drug resistance in *Mycobacterium tuberculosis*. *bioRxiv*, 2024.12.18.629160. <https://www.biorxiv.org/content/10.1101/2024.12.18.629160v1%0Ahttps://www.biorxiv.org/content/10.1101/2024.12.18.629160v1.abstract>
- Colangelo, M. T., Meleti, M., Guizzardi, S., & Calciolari, E. (2025). A Comparative Analysis of Sentence Transformer Models for Automated Journal Recommendation Using PubMed Metadata. 1–18.
- Faye, O., Tan, L. M., Johnson-hagler, M., Suntay, M., Ali, J., Recto, K., Glenn, P., & Pennings, P. (2024). PLOS COMPUTATIONAL BIOLOGY Using genomic data and machine learning to predict antibiotic resistance: A tutorial paper. 1–16. <https://doi.org/10.1371/journal.pcbi.1012579>
- Hall, M. B., Lima, L., Coin, L. J. M., & Iqbal, Z. (2023). Drug resistance prediction for *Mycobacterium tuberculosis* with reference graphs. *Microbial Genomics*, 9(8). <https://doi.org/10.1099/mgen.0.001081>

- Kuang, X., Wang, F., Hernandez, K. M., Zhang, Z., & Grossman, R. L. (2022). Accurate and rapid prediction of tuberculosis drug resistance from genome sequence data using traditional machine learning algorithms and CNN. *Scientific Reports*, 12(1), 1–11. <https://doi.org/10.1038/s41598-022-06449-4>
- Mangkunegara, I. S., Ma, A., Basil, N., & Marhoon, H. M. (2025). Transformer Models in Deep Learning: Foundations, Advances, Challenges and Future Directions. 7(2), 231–241. <https://doi.org/10.12928/biste.v7i2.13053>
- Nguyen, H.-A., Peleg, A. Y., Wisniewski, J. A., Wang, X., Wang, Z., Blakeway, L. V., Badoordeen, G. Z., Theegala, R., Doan, N. Q., Parker, M. H., Green, A. G., Song, J., Dowe, D. L., & Macesic, N. (2025). AMR-GNN: A multi-representation graph neural network framework to enable genomic antimicrobial resistance prediction. *bioRxiv*, 2025.07.24.666581. <https://www.biorxiv.org/content/10.1101/2025.07.24.666581v1%0Ahttps://www.biorxiv.org/content/10.1101/2025.07.24.666581v1.abstract>
- Phelan, J. E., Sullivan, D. M. O., Machado, D., Ramos, J., Oppong, Y. E. A., Campino, S., Grady, J. O., Mcnerney, R., Hibberd, M. L., Viveiros, M., Huggett, J. F., & Clark, T. G. (2019). Integrating informatics tools and portable sequencing technology for rapid detection of resistance to anti-tuberculous drugs. 1–7.
- Pritchard, E., Pouwels, K. B., Hopkins, S., Guy, R. L., Henderson, K., Chudasama, D., & Hope, R. (2024). Predicting future hospital antimicrobial resistance prevalence using machine learning. *Communications Medicine*, 1–14. <https://doi.org/10.1038/s43856-024-00606-8>
- Soman, K., Rose, P. W., Morris, J. H., Akbas, R. E., Smith, B., Peetoom, B., Villouta-reyes, C., Ceroni, G., Shi, Y., Rizk-jackson, A., Israni, S., Nelson, C. A., Huang, S., & Baranzini, S. E. (2024). Databases and ontologies Biomedical knowledge graph-optimized prompt generation for large language models. 40(August).
- Tilahun, M., Atnafu, A., Gebresilase, T. T., Abebe, M., Alemu, M., Neway, S., Letta, T., Bezabeh, A., Assefa, T., Melaku, K., Alemayehu, D. H., Moga, S., Ayele, A., Fetu, M., Adnew, B., Mulu, A., Wassie, L., & Bobosha, K. (2025). Genotypic drug resistance and transmission clusters of Mycobacterium tuberculosis isolates among Ethiopian returnees from Saudi Arabia. *PLoS ONE*, 20(4 April), 1–16. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0318743>
- Verboven, L., Phelan, J., Heupink, T. H., & Rie, A. Van. (2022). TBProfiler for automated calling of the association with drug resistance of variants in Mycobacterium tuberculosis. 1–15. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0279644>
- Wang, Y., Jiang, Z., Liang, P., Liu, Z., Cai, H., & Sun, Q. (2024). TB-DROP: deep learning-based drug resistance prediction of Mycobacterium tuberculosis utilizing whole genome mutations. *BMC Genomics*, 25(1), 1–14. <https://doi.org/10.1186/s12864-024-10066-y>
- Wenner, I., Falcao, S., Cardoso, D. L., Einstein, A., Santos, S., Paixao, E., R, F. A., Figueiredo, K., Carneiro, S., & César, M. (2024). Model for predicting drug resistance based on the clinical profile of tuberculosis patients using machine learning techniques. 1–20. <https://doi.org/10.7717/peerj-cs.2246>
- WHO. (2023). Catalogue of mutations in Mycobacterium tuberculosis complex and their association with drug resistance.
- WHO. (2024). Global tuberculosis report 2024.
- Wu, J., Zhu, J., Qi, Y., Chen, J., Xu, M., Menolascina, F., Jin, Y., & Grau, V. (2025). Medical Graph RAG: Evidence-based Medical Large Language Model via Graph Retrieval-

- Augmented Generation. 1, 28443–28467.
<https://doi.org/10.18653/v1/2025.acl-long.1381>
- Xu, Y., Mao, Y., Hua, X., Jiang, Y., Zou, Y., Wang, Z., Liu, Z., Zhang, H., Lu, L., & Yu, Y. (2025). Machine learning-based prediction of antimicrobial resistance and identification of AMR-related SNPs in *Mycobacterium tuberculosis*. *BMC Genomic Data*, 26(1). <https://doi.org/10.1186/s12863-025-01338-x>
- Yang, Y., Walker, T. M., Kouchaki, S., Wang, C., Peto, T. E. A., Crook, D. W., & Clifton, D. A. (2021). An end-to-end heterogeneous graph attention network for *Mycobacterium tuberculosis* drug-resistance prediction. *Briefings in Bioinformatics*, 22(6), 1–13. <https://doi.org/10.1093/bib/bbab299>