

PIRFENIDON DALAM PENYEMBUHAN LUKA BAKAR: MEKANISME, EFEK TERAPEUTIK, DAN PERSPEKTIF MASA DEPAN SEBUAH TINJAUAN PUSTAKA

Ignatius Daniel Harijanto¹, Rifly Al Bukhori Sinaga², Muhammad Lazuardi
Salman Asrofi², Syafiq Nabil Afthal², Muhammad Farello Aldi²

¹Profesi Dokter, Fakultas Kedokteran, Universitas Andalas, Indonesia

²Program Sarjana Kedokteran, Fakultas Kedokteran, Universitas Andalas, Indonesia

Korespondensi penulis: danielhariyanto051203@gmail.com

Abstract

Burns are a major global health problem and a cause of long-term morbidity, particularly through hypertrophic scarring and contractures, in which prolonged inflammation drives dysregulated healing and excessive fibrosis. Pirfenidone is an antifibrotic agent with anti-inflammatory, antiangiogenic, and antioxidant properties that may modulate wound healing. This review examined the mechanisms of action, therapeutic effects, and future potential of pirfenidone in burn wound healing. A literature search of PubMed and Google Scholar used the keywords "pirfenidone," "burn wound," "wound repair," and "scarring"; eight full-text primary studies—clinical trials and in vivo and in vitro experiments evaluating the effect of pirfenidone on wound healing, inflammation, angiogenesis, or fibrosis—were analyzed descriptively. Pirfenidone reduced pro-inflammatory mediators (IL-1 β , IL-2, IL-6, IL-13, G-CSF, and MIP-1 α), suppressed VEGF signaling, and modulated TGF- β and collagen deposition, reflecting anti-inflammatory, antiangiogenic, and antifibrotic activity. In a proof-of-concept trial in second-degree burn patients, it significantly improved re-epithelialization on day 7 ($p = 0.029$). Pirfenidone therefore shows promise as an adjuvant therapy for burn wound healing, although clinical evidence remains limited and larger studies are needed to confirm its efficacy and safety.

Keywords: fibrosis; inflammation; burn wound; wound healing; pirfenidone.

Abstrak

Luka bakar merupakan masalah kesehatan global sekaligus penyebab morbiditas jangka panjang, terutama akibat jaringan parut hipertrofik dan kontraktur, dengan inflamasi berkepanjangan sebagai pendorong utama disregulasi penyembuhan dan fibrosis berlebih. Pirfenidon merupakan agen antifibrotik dengan efek antiinflamasi, antiangiogenik, dan antioksidan yang berpotensi memodulasi proses penyembuhan luka. Tinjauan ini bertujuan menelaah mekanisme kerja, efek terapeutik, dan arah pengembangan pirfenidon dalam penyembuhan luka bakar. Penelusuran literatur dilakukan pada basis data PubMed dan Google Scholar menggunakan kata kunci "pirfenidone", "burn wound", "wound repair", dan "scarring"; delapan artikel primer teks lengkap meliputi uji klinis serta studi in vivo dan in vitro yang mengevaluasi efek pirfenidon terhadap penyembuhan luka, inflamasi, angiogenesis, atau fibrosis dianalisis secara deskriptif. Pirfenidon menurunkan mediator proinflamasi (IL-1 β , IL-2, IL-6, IL-13, G-CSF, dan MIP-1 α), menekan jalur VEGF, serta memodulasi TGF- β dan deposisi kolagen, mencerminkan aktivitas antiinflamasi, antiangiogenik, dan antifibrotik. Pada uji proof-of-concept pasien luka bakar derajat dua, pirfenidon meningkatkan re-epitelisasi secara bermakna pada hari ke-7 ($p = 0,029$). Dengan demikian, pirfenidon berpotensi menjadi terapi adjuvan pada penyembuhan luka bakar, meskipun bukti klinis masih terbatas sehingga diperlukan penelitian berskala lebih besar untuk mengonfirmasi efektivitas dan keamanannya.

Kata kunci: fibrosis; inflamasi; luka bakar; penyembuhan luka; pirfenidon.

1. LATAR BELAKANG

Luka bakar merupakan salah satu masalah kesehatan global yang menyebabkan sekitar 180.000 kematian setiap tahun, dengan mayoritas kejadian terjadi di negara berpenghasilan rendah dan menengah (World Health Organization, 2023). Selain angka kematian, luka bakar juga menjadi penyebab morbiditas jangka panjang yang besar, terutama akibat komplikasi jaringan parut hipertrofik dan kontraktur yang muncul pada fase penyembuhan lanjut. Kondisi ini tidak hanya berdampak pada fungsi fisik, tetapi juga menimbulkan beban psikologis dan estetika yang signifikan bagi penyintas, khususnya pada luka derajat dalam yang melibatkan dermis (Mony et al., 2023).

Tata laksana luka bakar konvensional, seperti debridement, balutan oklusif, dan skin grafting, memang efektif untuk menutup defek kulit, tetapi belum secara spesifik menargetkan jalur molekular yang mendasari fibrosis dan pembentukan skar (Mony et al., 2023). Berbeda dengan pendekatan tersebut, pirfenidon menawarkan strategi yang langsung menyasar jalur biologis penyebab inflamasi berkepanjangan dan fibrosis berlebih. Meskipun demikian, bukti mengenai efikasi dan keamanan pirfenidon pada populasi luka bakar masih tersebar pada berbagai model penelitian, mulai dari uji klinis berskala kecil hingga studi praklinis pada hewan dan sel.

Oleh karena itu, tinjauan literatur ini bertujuan merangkum dan menganalisis mekanisme kerja, efek terapeutik, serta arah pengembangan pirfenidon dalam konteks penyembuhan luka bakar.

2. KAJIAN TEORITIS

Patofisiologi Penyembuhan Luka Bakar dan Peran Inflamasi

Secara fisiologis, penyembuhan luka berlangsung melalui empat fase yang saling tumpang tindih, yaitu hemostasis, inflamasi, proliferasi, dan remodeling. Pada luka bakar, fase inflamasi cenderung berlangsung lebih lama dan lebih intens dibandingkan luka akut biasa akibat kerusakan jaringan yang luas serta pelepasan mediator proinflamasi secara masif. Inflamasi yang berkepanjangan ini menjadi pemicu utama disregulasi fase proliferasi dan remodeling, yang pada akhirnya mendorong deposisi kolagen berlebih dan pembentukan jaringan parut hipertrofik (Mony et al., 2023).

Keempat fase penyembuhan tersebut diatur oleh jejaring sinyal yang ketat antara keratinosit, sel imun, fibroblas, dan sel endotel; ketika keseimbangan ini terganggu, arah perbaikan jaringan bergeser dari regenerasi menuju pembentukan skar (Peña & Martin, 2024). Pada fase proliferasi dan remodeling, fibroblas yang teraktivasi berdiferensiasi menjadi miofibroblas yang mengekspresikan α -smooth muscle actin (α -SMA) di bawah pengaruh TGF- β 1, lalu memproduksi dan mengontraksi matriks ekstraseluler. Dalam kondisi normal, miofibroblas mengalami apoptosis setelah luka menutup, tetapi pada luka bakar dalam sel ini justru menetap dan terus mendeposisi kolagen sehingga terbentuk skar hipertrofik (Kohlhauser et al., 2024).

Persistensi inflamasi memperberat rangkaian proses ini. Mediator proinflamasi seperti IL-1 β , IL-6, dan TNF- α yang tetap tinggi akan terus memicu proliferasi fibroblas sekaligus memperkuat sinyal TGF- β /Smad, sehingga terbentuk lingkaran umpan balik profibrotik yang sulit diputus (Fang et al., 2025). Sejumlah studi eksperimental memperlihatkan bahwa menghambat sinyal TGF- β 1 saja sudah cukup untuk membalikkan fenotip miofibroblas dan menurunkan deposisi kolagen, sehingga jalur ini menjadi sasaran terapi antifibrotik yang menjanjikan pada luka kulit (Higginbotham et al., 2024).

Farmakologi dan Mekanisme Kerja Pirfenidon

Pirfenidon (5-metil-1-fenil-2-[1H]-piridon) merupakan senyawa piridon sintetis yang awalnya dikembangkan sebagai agen antiinflamasi, sebelum akhirnya disetujui oleh Food and Drug Administration (FDA) Amerika Serikat sebagai terapi fibrosis paru idiopatik (idiopathic pulmonary fibrosis/IPF). Mekanisme kerjanya bersifat pleiotropik, meliputi penghambatan jalur transforming growth factor- β (TGF- β) yang menurunkan sintesis kolagen dan komponen matriks ekstraseluler lain, penekanan sekresi sitokin proinflamasi, serta efek antioksidan (Torre et al., 2024). Karena luka bakar dan fibrosis paru sama-sama melibatkan disregulasi jalur TGF- β dan inflamasi kronis sebagai penggerak utama fibrosis jaringan, sejumlah peneliti mulai mengeksplorasi potensi penggunaan off-label pirfenidon pada penyembuhan luka kulit, termasuk luka bakar (Medina et al., 2019).

Secara molekular, pirfenidon menurunkan ekspresi sekaligus aktivitas TGF- β 1 beserta jalur Smad3 di hilirnya, sehingga transkripsi gen kolagen dan komponen matriks ekstraseluler ikut menurun (Deng et al., 2024). Kajian in vitro maupun in vivo pada

berbagai model fibrosis nonparu menunjukkan bahwa pirfenidon secara dosis-dependen menekan proliferasi fibroblas, ekspresi α -SMA, dan kontraktilitas kolagen, yang menandakan hambatan langsung terhadap transisi fibroblas menjadi miofibroblas (Sartiani et al., 2022). Di luar jalur fibrotik, senyawa ini juga meredam pelepasan sitokin proinflamasi serta menurunkan stres oksidatif dengan menekan pembentukan reactive oxygen species, dua proses yang saling menguatkan dalam patogenesis skar (Wang et al., 2022).

Rasionalisasi Pengalihangunaan Pirfenidon pada Luka Bakar

Konsistensi efek antifibrotik pirfenidon di berbagai organ menjadi dasar yang kuat untuk mengalihgunakannya pada luka kulit. Tinjauan atas penggunaannya di luar fibrosis paru menyimpulkan bahwa mekanisme intinya, yaitu penghambatan TGF- β dan modulasi inflamasi, bersifat lintas jaringan sehingga secara teoritis dapat diterjemahkan ke konteks penyembuhan luka (Han et al., 2024). Pada model fibrosis hati, misalnya, pirfenidon menurunkan ekspresi TGF- β dan luas area fibrosis sekaligus meningkatkan penanda regenerasi jaringan, memperlihatkan bahwa obat ini tidak sekadar menghambat fibrosis tetapi juga menunjang perbaikan jaringan (Yousefi et al., 2025). Mengingat pola penyembuhan dan kecenderungan pembentukan skar sangat dipengaruhi lokasi anatomis serta intensitas inflamasi lokal, strategi yang menyasar langsung jalur profibrotik seperti ini dinilai relevan untuk luka bakar dalam yang berisiko tinggi mengalami skar hipertrofik (Yao et al., 2025).

3. METODE PENELITIAN

Penelitian ini menerapkan metode literature review dengan penelusuran artikel ilmiah secara daring melalui basis data PubMed dan Google Scholar. Pencarian literatur dilakukan menggunakan kombinasi kata kunci "pirfenidone", "burn wound", "wound repair", dan "scarring". Kriteria inklusi yang ditetapkan mencakup: (1) artikel penelitian primer, baik uji klinis, studi in vivo, maupun in vitro; (2) disajikan dalam bahasa Indonesia atau Inggris; (3) tersedia dalam bentuk teks lengkap (full text); serta (4) mengevaluasi efek pirfenidon terhadap parameter penyembuhan luka, inflamasi, angiogenesis, atau fibrosis pada model luka bakar maupun luka kulit fibrotik yang relevan. Sebaliknya, artikel berupa tinjauan pustaka, laporan kasus tunggal, dan studi yang tidak melaporkan luaran spesifik terkait penyembuhan luka dieksklusi.

Berdasarkan kriteria tersebut, diperoleh delapan artikel penelitian primer yang digunakan sebagai dasar analisis dalam tinjauan ini.

4. HASIL DAN PEMBAHASAN

Kedelapan artikel yang memenuhi kriteria inklusi merangkum bukti mengenai efek pirfenidon terhadap inflamasi, angiogenesis, fibrosis, dan re-epitelisasi pada berbagai model luka. Ringkasan desain dan temuan utama masing-masing studi disajikan pada Tabel 1.

Tabel 1. Ringkasan Studi Primer mengenai Efek Pirfenidon pada Penyembuhan Luka

No	Sumber	Desain Studi	Kesimpulan Utama
	Mecott et al. (2020)	Randomized controlled trial	Pasien yang diterapi pirfenidon menunjukkan perbedaan bermakna pada ketebalan re-epitelisasi hari ke-7 ($148,98 \pm 13,64$ vs $119,27 \pm 15,55$ μm ; $p = 0,029$; IK95% 4,14–55,29). Tidak ditemukan perubahan fungsi hati maupun ginjal selama penelitian.
	Hasdemir et al. (2017)	Eksperimental in vivo (model adhesi abdominal tikus)	Pemberian pirfenidon secara intraperitoneal dan oral menurunkan penanda inflamasi (TGF- β dan IL-17) pada peritoneum parietal dan viseral dibandingkan kontrol.
	Gasca-Lozano et al. (2017)	Randomized, double-blind controlled trial	Pirfenidon topikal yang dikombinasikan dengan modified diallyl disulfide oxide (PFD + M-DDO) mempercepat penyembuhan ulkus kaki diabetik kronis non-infeksi dibandingkan ketanserin. Histopatologi menunjukkan penurunan infiltrasi inflamasi dan deposisi kolagen yang lebih terorganisir, disertai peningkatan ekspresi COL-1 α , COL-4, TGF- β 1, TGF- β 3, KGF, dan HIF-1 α .
	Martinez-	Eksperimental	Pirfenidon menekan ekspresi gen proinflamasi

	Alvarado et al. (2023)	in vivo (hairless mice)	pada kulit yang terpapar UVB: mencegah kenaikan Il1b dan Tnf, menurunkan Il6, serta mengurangi peningkatan Nfkb1 dibandingkan kelompok UVB tanpa terapi.
	Liu et al. (2017)	Eksperimental in vitro	Pirfenidon menurunkan ekspresi protein VEGF-A/VEGFR-2 dan VEGF-A/NRP-1 beserta jalur pensinyalan hilirnya, sehingga berpotensi menjadi agen antiscarring multitarget dengan efek antiangiogenik.
	Gan et al. (2021)	Eksperimental in vitro dan in vivo	Pirfenidon menurunkan mediator proinflamasi (IL-1 β , IL-6, IL-8) dan matrix metalloproteinase (MMP-1, MMP-2, MMP-3, MMP-9), menghambat ekspresi VEGF, serta menurunkan migrasi dan pembentukan tube sel endotel, menunjukkan aktivitas antiinflamasi sekaligus antiangiogenik.
	He et al. (2022)	Eksperimental in vivo	Nanokapsul layer-by-layer berbasis pirfenidon dan cerium oxide bersifat biokompatibel dengan kapasitas penangkapan ROS yang tinggi. Balutan berbasis nanokapsul ini mempercepat epitelisasi, menurunkan kadar ROS dan TGF- β , memperbaiki susunan serat kolagen, serta mencapai efek antiscar yang memuaskan.
	Medina et al. (2019)	Eksperimental in vivo	Pirfenidon 6,5% menurunkan ekspresi sitokin inflamasi IL-1 β , IL-2, IL-6, IL-13, G-CSF, dan MIP-1 α secara bermakna dibandingkan kontrol, serta menurunkan ekspresi mieloperoksidase neutrofil pada luka bakar secara bergantung dosis ($p = 0,0369$).

Efek Antiinflamasi Pirfenidon pada Luka Bakar

Fase inflamasi yang berkepanjangan merupakan salah satu pendorong utama fibrosis berlebih pada luka bakar, sehingga kemampuan pirfenidon dalam menekan

respons inflamasi menjadi mekanisme kunci efeknya pada penyembuhan luka (Mony et al., 2023). Aplikasi topikal pirfenidon pada model luka bakar partial-thickness dalam mencit C57BL/6 secara bermakna menurunkan ekspresi sitokin proinflamasi IL-1 β , IL-2, IL-6, IL-13, G-CSF, dan MIP-1 α , disertai penurunan infiltrasi neutrofil yang bergantung dosis (Medina et al., 2019). Temuan ini sejalan dengan hasil pada model adhesi abdominal tikus, yang mendapati penurunan kadar TGF- β dan IL-17 jaringan setelah pemberian pirfenidon intraperitoneal maupun oral, dengan rute intraperitoneal menunjukkan efek yang lebih konsisten (Hasdemir et al., 2017). Pada model fotokerusakan kulit akibat radiasi UVB, pirfenidon topikal turut mencegah lonjakan ekspresi Il1b dan Tnf serta menekan aktivasi jalur NF- κ B, jalur transkripsi sentral yang mengatur produksi sitokin proinflamasi pada sel epidermis (Martinez-Alvarado et al., 2023).

Secara mekanistik, efek antiinflamasi pirfenidon diduga bekerja melalui penghambatan aktivasi NF- κ B dan penekanan transkripsi gen sitokin proinflamasi, sehingga memperpendek durasi dan intensitas fase inflamasi pascacedera termal (Martinez-Alvarado et al., 2023; Torre et al., 2024). Dengan memperpendek fase inflamasi, jumlah sinyal profibrotik yang dilepaskan makrofag dan sel imun lain ikut berkurang, sehingga transisi menuju fase proliferasi berlangsung lebih terkendali dan tidak memicu deposisi matriks ekstraseluler yang berlebihan (Mony et al., 2023).

Efek Antiangiogenik dan Modulasi Vaskular

Selain inflamasi, angiogenesis berlebih pada fase proliferasi juga berkontribusi terhadap pembentukan jaringan parut yang tebal dan hipervaskular. Pirfenidon menurunkan ekspresi protein VEGF-A/VEGFR-2 dan VEGF-A/NRP-1 beserta jalur pensinyalan hilirnya secara *in vitro*, sehingga berpotensi menjadi agen antiskar multitarget yang bekerja tidak hanya pada jalur fibrotik, tetapi juga jalur angiogenik (Liu et al., 2017). Temuan serupa dilaporkan pada model artritis reumatoid, yang mengonfirmasi bahwa pirfenidon menekan ekspresi VEGF serta migrasi dan pembentukan tube sel endotel, di samping efek antiinflamasinya terhadap IL-1 β , IL-6, IL-8, dan matrix metalloproteinase (MMP-1, MMP-2, MMP-3, MMP-9) (Gan et al., 2021).

Kombinasi efek antiinflamasi dan antiangiogenik ini penting karena keduanya saling memengaruhi: mediator proinflamasi seperti IL-1 β dan IL-6 turut menstimulasi

produksi VEGF oleh fibroblas dan sel imun, sehingga penekanan pada satu jalur cenderung memperkuat penekanan pada jalur lainnya (Gan et al., 2021). Dengan membatasi angiogenesis berlebih pada jaringan granulasi, pirfenidon berpotensi mengurangi risiko pembentukan skar yang hipervaskular dan eritematosa, salah satu ciri khas jaringan parut hipertrofik pascaluka bakar (Mony et al., 2023).

Efek Antifibrotik dan Remodeling Matriks Ekstraseluler

Sebagai obat yang awalnya dikembangkan untuk fibrosis paru, mekanisme antifibrotik pirfenidon melalui penghambatan jalur TGF- β tetap menjadi inti efek terapeutiknya pada luka kulit (Torre et al., 2024). Kombinasi pirfenidon topikal dengan modified diallyl disulfide oxide (PFD + M-DDO) terbukti mempercepat penutupan ulkus kaki diabetik kronis dibandingkan ketanserlin, dengan gambaran histopatologis berupa deposisi kolagen yang lebih terorganisir serta peningkatan ekspresi gen COL-1 α , COL-4, TGF- β 1, TGF- β 3, KGF, dan HIF-1 α . Menariknya, peningkatan ekspresi TGF- β pada studi tersebut tidak bertentangan dengan sifat antifibrotik pirfenidon, karena TGF- β 1 dan TGF- β 3 memiliki peran yang berbeda dalam remodeling jaringan; pirfenidon tampaknya lebih berperan menyeimbangkan rasio isoform TGF- β dan mengarahkan deposisi kolagen ke pola yang lebih teratur, alih-alih menghambatnya secara total (Gasca-Lozano et al., 2017). Hal ini didukung oleh laporan penurunan bermakna ekspresi α -SMA, penanda diferensiasi miofibroblas yang menjadi penggerak utama kontraksi dan fibrosis luka, pada hari ke-12 pascaluka bakar (Medina et al., 2019).

Secara keseluruhan, efek antifibrotik pirfenidon pada luka bakar tampaknya bekerja melalui penekanan diferensiasi fibroblas menjadi miofibroblas serta modulasi rasio isoform TGF- β , sehingga deposisi kolagen berlangsung dalam jumlah dan susunan yang lebih fisiologis dibandingkan pola fibrosis berlebih yang umum terjadi pada luka bakar dalam tanpa terapi (Gasca-Lozano et al., 2017; Medina et al., 2019).

Percepatan Re-epitelisasi: Bukti dari Studi Klinis

Di antara studi yang ditelaah, uji klinis Mecott et al. (2020) menjadi bukti klinis paling relevan yang secara langsung menguji pirfenidon pada pasien luka bakar. Dalam uji acak terkontrol tersamar tunggal berskala kecil (proof-of-concept) pada delapan pasien luka bakar derajat dua, kelompok yang mendapat pirfenidon oral tambahan menunjukkan ketebalan re-epitelisasi epidermis yang jauh lebih besar pada hari ke-7 dibandingkan kelompok standar ($148,98 \pm 13,64$ vs $119,27 \pm 15,55$ μ m; $p = 0,029$).

Yang tidak kalah penting, pemantauan fungsi hati dan ginjal selama penelitian tidak menunjukkan perubahan bermakna, sehingga memberikan sinyal awal keamanan pemberian pirfenidon oral jangka pendek pada populasi luka bakar. Meskipun demikian, studi ini terbatas oleh jumlah sampel yang sangat kecil dan desain satu pusat, sehingga generalisasi hasilnya ke populasi luka bakar yang lebih luas dan heterogen masih memerlukan konfirmasi melalui uji klinis multisenter berskala lebih besar (Mecott et al., 2020).

Dari keseluruhan bukti yang ditelaah, terlihat bahwa sebagian besar data mengenai efek antiinflamasi, antiangiogenik, dan antifibrotik pirfenidon masih berasal dari model praklinis atau kondisi fibrotik lain di luar luka bakar, seperti fibrosis paru, adhesi abdominal, artritis reumatoid, dan ulkus kaki diabetik (Gan et al., 2021; Gasca-Lozano et al., 2017; Hasdemir et al., 2017; Liu et al., 2017; Torre et al., 2024). Hingga saat ini, uji klinis yang secara khusus menguji pirfenidon pada populasi luka bakar masih terbatas pada satu studi proof-of-concept berskala kecil.

5. KESIMPULAN DAN SARAN

Pirfenidon berpotensi menjadi terapi adjuvan dalam penyembuhan luka bakar melalui kombinasi efek antiinflamasi, antiangiogenik, dan antifibrotik yang menyasar langsung jalur molekular pendorong fibrosis. Bukti klinis awal dari satu uji proof-of-concept memperlihatkan percepatan re-epitelisasi pada pasien luka bakar derajat dua tanpa gangguan fungsi hati maupun ginjal yang bermakna. Namun, sebagian besar bukti masih berasal dari model praklinis atau kondisi fibrotik lain di luar luka bakar, sedangkan data klinis pada populasi luka bakar masih sangat terbatas. Oleh karena itu, diperlukan penelitian translasional yang menguji dosis optimal, waktu pemberian yang tepat pada fase inflamasi, formulasi penghantaran topikal yang lebih efisien, serta kombinasi pirfenidon dengan modalitas standar seperti skin grafting atau terapi tekanan, sebelum pirfenidon dapat diadopsi secara luas dalam tata laksana luka bakar sehari-hari. Uji klinis multisenter berskala lebih besar juga menjadi kebutuhan utama untuk mengonfirmasi efektivitas dan keamanannya.

UCAPAN TERIMA KASIH

Penulis mengucapkan terima kasih kepada Fakultas Kedokteran Universitas Andalas atas dukungan yang diberikan selama penyusunan tinjauan pustaka ini.

DAFTAR REFERENSI

- Deng, Z., Fan, T., Xiao, C., Tian, H., Zheng, Y., Li, C., & He, J. (2024). TGF- β signaling in health, disease, and therapeutics. *Signal Transduction and Targeted Therapy*, 9, 61. <https://doi.org/10.1038/s41392-024-01764-w>
- Fang, X., Wang, Y., Chen, H., Yan, Z., Jin, S., Wu, Y., Shu, F., & Xiao, S. (2025). Hypertrophic scarring and keloids: Epidemiology, molecular pathogenesis, and therapeutic interventions. *MedComm*, 6(10), e70381. <https://doi.org/10.1002/mco2.70381>
- Gan, D., Cheng, W., Ke, L., Sun, A. R., Jia, Q., Chen, J., Lin, J., Li, J., Xu, Z., & Zhang, P. (2021). Repurposing of pirfenidone (anti-pulmonary fibrosis drug) for treatment of rheumatoid arthritis. *Frontiers in Pharmacology*, 12, 631891. <https://doi.org/10.3389/fphar.2021.631891>
- Gasca-Lozano, L. E., Lucano-Landeros, S., Ruiz-Mercado, H., Salazar-Montes, A., Sandoval-Rodríguez, A., García-Bañuelos, J., Santos-García, A., Davila-Rodríguez, J. R., Navarro-Partida, J., Bojórquez-Sepúlveda, H., Castañeda-Gómez, J., Domínguez-Rosales, J., Ruiz-Arcos, M. A., Sánchez-Parada, M. G., & Armendariz-Borunda, J. (2017). Pirfenidone accelerates wound healing in chronic diabetic foot ulcers: A randomized, double-blind controlled trial. *Journal of Diabetes Research*, 2017, 3159798. <https://doi.org/10.1155/2017/3159798>
- Han, M., Liu, Q., Ji, Z., Jin, L., Jin, W., & Gao, Z. (2024). Use of pirfenidone in fibrotic interstitial lung diseases and beyond: A review. *Frontiers in Medicine*, 11, 1411279. <https://doi.org/10.3389/fmed.2024.1411279>
- Hasdemir, P. S., Ozkut, M., Guvenal, T., Uner, M. A., Calik, E., Koltan, S. O., Koyuncu, F. M., & Ozbilgin, K. (2017). Effect of pirfenidone on vascular proliferation, inflammation and fibrosis in an abdominal adhesion rat model. *Journal of Investigative Surgery*, 30(1), 26–32. <https://doi.org/10.1080/08941939.2016.1215578>
- He, J., Meng, X., Meng, C., Zhao, J., Chen, Y., Zhang, Z., & Zhang, Y. (2022). Layer-by-layer pirfenidone/cerium oxide nanocapsule dressing promotes wound repair and prevents scar formation. *Molecules*, 27(6), 1830. <https://doi.org/10.3390/molecules27061830>
- Higginbotham, S., Workman, V. L., Giblin, A.-V., Green, N. H., Lambert, D. W., & Hearnden, V. (2024). Inhibition and reversal of a TGF- β 1 induced myofibroblast phenotype by adipose tissue-derived paracrine factors. *Stem Cell Research & Therapy*, 15(1), 1–16. <https://doi.org/10.1186/s13287-024-03776-3>
- Kohlhauser, M., Mayrhofer, M., Kamolz, L.-P., & Smolle, C. (2024). An update on molecular mechanisms of scarring—A narrative review. *International Journal of Molecular Sciences*, 25(21), 11579. <https://doi.org/10.3390/ijms252111579>
- Liu, X., Yang, Y., Guo, X., Liu, L., Wu, K., & Yu, M. (2017). The antiangiogenesis effect of pirfenidone in wound healing in vitro. *Journal of Ocular Pharmacology and Therapeutics*, 33(9), 693–703. <https://doi.org/10.1089/jop.2017.0007>

- Martinez-Alvarado, Y., Amezcua-Galvez, E., Davila-Rodriguez, J., Sandoval-Rodriguez, A., Galicia-Moreno, M., Almeida-López, M., Lucano-Landeros, S., Santos, A., Monroy-Ramirez, H. C., & Armendariz-Borunda, J. (2023). Pirfenidone protects from UVB-induced photodamage in hairless mice. *Molecules*, 28(7), 2929. <https://doi.org/10.3390/molecules28072929>
- Mecott, G. A., González-Cantú, I., Dorsey-Treviño, E. G., Matta-Yee-Chig, D., Saucedo-Cárdenas, O., Montes de Oca-Luna, R., Pérez-Porras, S., & García-Pérez, M. M. (2020). Efficacy and safety of pirfenidone in patients with second-degree burns: A proof-of-concept randomized controlled trial. *Advances in Skin & Wound Care*, 33(4), 1–7. <https://doi.org/10.1097/01.ASW.0000655484.95155.f7>
- Medina, J. L., Sebastian, E. A., Fourcaudot, A. B., Dorati, R., & Leung, K. P. (2019). Pirfenidone ointment modulates the burn wound bed in C57BL/6 mice by suppressing inflammatory responses. *Inflammation*, 42(1), 45–53. <https://doi.org/10.1007/s10753-018-0871-y>
- Mony, M. P., Harmon, K. A., Hess, R., Dorafshar, A. H., & Shafikhani, S. H. (2023). An updated review of hypertrophic scarring. *Cells*, 12(5), 678. <https://doi.org/10.3390/cells12050678>
- Peña, O. A., & Martin, P. (2024). Cellular and molecular mechanisms of skin wound healing. *Nature Reviews Molecular Cell Biology*, 25(8), 599–616. <https://doi.org/10.1038/s41580-024-00715-1>
- Sartiani, L., Bartolucci, G., Pallecchi, M., Spinelli, V., & Cerbai, E. (2022). Pharmacological basis of the antifibrotic effects of pirfenidone: Mechanistic insights from cardiac in-vitro and in-vivo models. *Frontiers in Cardiovascular Medicine*, 9, 751499. <https://doi.org/10.3389/fcvm.2022.751499>
- Torre, A., Martínez-Sánchez, F. D., Narvaez-Chávez, S. M., Herrera-Islas, M. A., Aguilar-Salinas, C. A., & Córdova-Gallardo, J. (2024). Pirfenidone use in fibrotic diseases: What do we know so far? *Immunity, Inflammation and Disease*, 12(7), e1335. <https://doi.org/10.1002/iid3.1335>
- Wang, G., Zhou, X., Guo, Z., Huang, N., Li, J., Lv, Y., Han, L., Zheng, W., Xu, D., Chai, D., Li, H., Li, L., & Zheng, J. (2022). The anti-fibrosis drug pirfenidone modifies the immunosuppressive tumor microenvironment and prevents the progression of renal cell carcinoma by inhibiting tumor autocrine TGF-β. *Cancer Biology & Therapy*, 23(1), 150–162. <https://doi.org/10.1080/15384047.2022.2035629>
- World Health Organization. (2023, October 13). Burns. World Health Organization. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/burns>
- Yao, H., Jing, S. L., Huang, K. X., Griffin, M. F., Longaker, M. T., Wan, D. C., & Li, D. J. (2025). Clinical features and mechanisms of differential wound healing and scarring across anatomical sites. *Advances in Wound Care*. Advance online publication. <https://doi.org/10.1177/21621918251387627>
- Yousefi, Z., Nourbakhsh, M., & Sahebgadam Lotfi, A. (2025). Pirfenidone downregulates eIF6, P311, and TGF-β expression and improves liver fibrosis induced by bile duct ligation in Wistar rats: Evidence for liver regeneration. *DNA and Cell Biology*. Advance online publication. <https://doi.org/10.1089/dna.2024.0194>